

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



ENSAIOS CLÍNICOS.

**EVOLUÇÃO REGULAMENTAR E SEU IMPACTO NA COMPETITIVIDADE
EM PORTUGAL**

Rita Sofia Marques Afonso

Dissertação orientada pelo Professor Doutor Manuel Caneira e coorientada pelo
Doutor António Faria Vaz

Mestrado em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

2017

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



ENSAIOS CLÍNICOS.

EVOLUÇÃO REGULAMENTAR E SEU IMPACTO NA COMPETITIVIDADE EM PORTUGAL

Rita Sofia Marques Afonso

Dissertação orientada pelo Professor Doutor Manuel Caneira e coorientada pelo
Doutor António Faria Vaz

Mestrado em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde

2017

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais e irmão por todo o amor, amizade e incentivo em todo o meu percurso académico e pessoal ao longo deste ano, particularmente difícil.

Um especial agradecimento aos meus orientadores, Professor Doutor Manuel Caneira e Doutor António Faria Vaz, pela possibilidade de realização desta dissertação assim como pela orientação, acompanhamento e apoio prestados.

Por fim, agradeço aos meus amigos e colegas por toda a força e incentivo.

Resumo

A investigação clínica é inegavelmente uma atividade imprescindível para a melhoria da qualidade de vida dos doentes, trazendo também benefícios aos profissionais de saúde, às instituições e à comunidade científica em geral. A sua realização obriga à existência de um enquadramento ético-regulamentar adequado, claro e atrativo, focando-se acima de tudo na proteção do participante – sem estes não existem ensaios clínicos. Simultaneamente, deverá estimular e atrair a participação dos restantes *stakeholders*.

Em Portugal, assinalou-se uma queda preocupante no número de pedidos de ensaios registados no período entre 2006 e 2011, registando-se 160 pedidos, em 2006 e apenas 88 pedidos, em 2011. Esta perda de competitividade estendeu-se também a outros congéneres europeus.

Em 2014, é então aprovada a Lei da Investigação Clínica - Lei nº 21/2014, que veio regular a investigação clínica em Portugal. Iremos analisar como evoluíram os registos de pedido de ensaios, antes e após a promulgação da Lei da Investigação Clínica, descrever a evolução regulamentar no âmbito dos ensaios clínicos (em Portugal e na Europa), descrever os fatores que contribuíram para a perda de ensaios e ainda as recentes iniciativas legislativas, que visaram estimular a competitividade portuguesa. Iremos também descrever exemplos de iniciativas tomadas por outros países europeus, com vista a melhorar a sua atratividade.

Palavras-chave: Investigação Clínica; Ensaios Clínicos; Indústria Farmacêutica; Academia; Quadro Regulamentar

Abstract

Clinical research is undeniably an essential activity for improving the quality of life of patients, bringing benefits to health professionals, institutions and the scientific community as a whole. Its implementation requires the existence of an adequate, clear and attractive ethical-regulatory framework, focusing above all on the protection of the participant - without these there are no clinical trials. At the same time, it should stimulate and attract the participation of the remaining stakeholders.

In Portugal, there was a worrying drop in the number of trials requests registered in the period between 2006 and 2011, with 160 applications, in 2006 and only 88 applications, in 2011. This loss of competitiveness also extended to other european counterparts.

In 2014, the Clinical Research Law - Law nº 21/2014 was approved, regulating clinical research in Portugal. We will analyze how the trial application registers have evolved, before and after the promulgation of the Clinical Research Law, describe regulatory evolution in clinical trials (in Portugal and Europe), describe the factors that contributed to the loss of trials, and the recent legislative initiatives, aiming to stimulate portuguese competitiveness. We will also describe examples of initiatives taken by other european countries, in order to improve their attractiveness.

Keywords: Clinical Investigation; Clinical Trials, Pharmaceutical Industry; Academy; Regulatory Framework

Índice

1. Introdução	1
2. Ensaaios Clínicos no Ciclo do Medicamento: Definição, fases e seus intervenientes...	3
2.1 Ensaaios Clínicos e sua definição	3
2.2 Ensaaios Clínicos e as suas fases	4
2.3 Ensaaios Clínicos e os diferentes intervenientes.....	6
3. Enquadramento Ético	8
3.1 Enquadramento Ético: Código de Nuremberga e Declaração de Helsínquia	9
4. Enquadramento Regulamentar na Europa	10
4.1 Diretiva Europeia para os Ensaaios Clínicos: 2001/20/CE, de 4 de abril.....	11
4.1.1 Impacto da Legislação Europeia na Investigação Clínica	12
4.2 Diretiva Europeia para as Boas Práticas de Fabrico: 2003/94/CE, de 8 de outubro.....	13
4.3 Diretiva Europeia para as Boas Práticas Clínicas: 2005/28/CE, de 8 de abril	14
4.4 International Conference for Harmonization e as Boas Práticas Clínicas.....	14
4.5 Regulamento Europeu nº536/2014, de 16 de abril	16
5. Enquadramento Regulamentar em Portugal	19
5.1 Decreto-Lei nº 97/94, de 9 de abril	19
5.2 Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de maio	20
5.3 Lei nº 46/2004, de 19 de agosto	20
5.4 Decreto-Lei nº 102/2007, de 2 de abril	23
5.5 Lei nº 21/2014, de 16 de abril - Lei da Investigação Clínica	23
5.6 Lei nº 73/2015, de 27 de julho - Primeira Alteração à LIC	26
6. Fatores que têm influenciado a investigação clínica em Portugal	28
7. As iniciativas do Reino Unido, da Espanha, da República-Checa, da Áustria e da Bélgica.....	32
8. Investigação Clínica no Mundo, na Europa e em Portugal	36
9. Investigação Clínica em Portugal em números	38
10. Iniciativas recentes do Governo	42

11. Discussão e Conclusão	44
12. Referências Bibliográficas	47

Lista de Figuras e Tabelas

Figura 1: Alocação do investimento (%) em I&D, em 2014.....	1
Figura 2: Correlação entre as fases de desenvolvimento do ensaio clínico e o tipo de estudo. Os círculos escuros representam os tipos de estudo mais comuns de realizar em determinada fase e os círculos claros representam estudos que também podem ser conduzidos nessa fase, apesar de serem menos usuais.....	5
Figura 3: Principais relações entre os diferentes intervenientes. A seta a tracejado representa uma relação que pode ou não existir.....	8
Figura 4: Triângulo CTD. Módulos 1 - 5. Módulo 1 é específico de cada país enquanto os módulos 2, 3, 4 e 5 são comuns a todos os países.....	16
Figura 5: Resumo do processo de aprovação e respetivos prazos associados, até se iniciar o ensaio clínico	22
Figura 6: Número de estudos por região a nível Mundial	37
Figura 7: Número de estudos por país a nível Europeu	37
Figura 8: Ensaio clínico por tipo de promotor, em 2010.....	39
Figura 9: Ensaio clínico em Portugal por tipo de promotor. Representados o número de pedidos de autorização submetidos e a sua distribuição de âmbito comercial ou não comercial, no período entre 2006 e 2016.....	40
Figura 10: Distribuição do número de pedidos submetidos pelas diferentes fases de desenvolvimento clínico, no período entre 2006 e 2016.....	41
Figura 11: Pedidos de autorização de ensaio clínico. Representados o número de pedidos submetidos, o número de pedidos autorizados e respetivos tempos de decisão médios anual, no período entre 2006 e 2016.....	42

Tabela 1: Fases de estudo do ensaio clínico: objetivos, população e durabilidade	5
Tabela 2: Principais alterações introduzidas pela Lei da Investigação Clínica, comparativamente à legislação anteriormente em vigor	27
Tabela 3: Fatores que mais e menos influenciam a escolha do centro de ensaio pelos promotores.....	31

Lista de Abreviaturas e Siglas

AC - Autoridade Competente

ADME - Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção

AIDIT - Agencia de Acreditación en Investigación, Desarrollo e Innovación Tecnológica

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

APIFARMA - Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

BPC - Boas Práticas Clínicas

BPF – Boas Práticas de Fabrico

CAIBER – Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red

CEC - Comissão de Ética Competente

CEIC - Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES - Comissão de Ética para a Saúde

CNPD - Comissão Nacional de Proteção de Dados

CRA - Clinical Research Associate

CRO – Clinical Research Organization

CTD – Common Technical Document

FDA - Food and Drug Administration

ICH - International Council for Harmonisation

ICREL - Impact in Clinical Research of European Legislation

I&D - Investigação e Desenvolvimento

INFARMED I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

LIC - Lei da Investigação Clínica

PAES - Estudos de Eficácia Pós-Autorização

PASS - Estudos de Segurança Pós-Autorização

PwC - PricewaterhouseCoopers

RNCES - Rede Nacional das Comissões de Ética para a Saúde

RNEC - Registo Nacional de Estudos Clínicos

UE - União Europeia

UKCRC – United Kingdom Clinical Research Collaboration

1.Introdução

O desenvolvimento de novos fármacos é um processo moroso (geralmente dura entre 10 a 15 anos) e de grande investimento económico e pessoal. Este engloba duas etapas: investigação e desenvolvimento (I&D). Os Ensaios Clínicos (incluídos na segunda etapa) funcionam como uma espécie de “Do or Die” para as novas tecnologias, representando a etapa onde grande parte das moléculas “morre” e simultaneamente a fase de maiores encargos e investimento económicos (figura 1) por parte da indústria. Tratam-se de estudos feitos no homem que visam estabelecer a eficácia e segurança de um fármaco, sendo os resultados deles obtidos utilizados na sustentação do pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). Apenas os medicamentos que completem os testes na etapa de investigação prosseguirão e acederão, eventualmente, à etapa de desenvolvimento. [1, 2, 3]

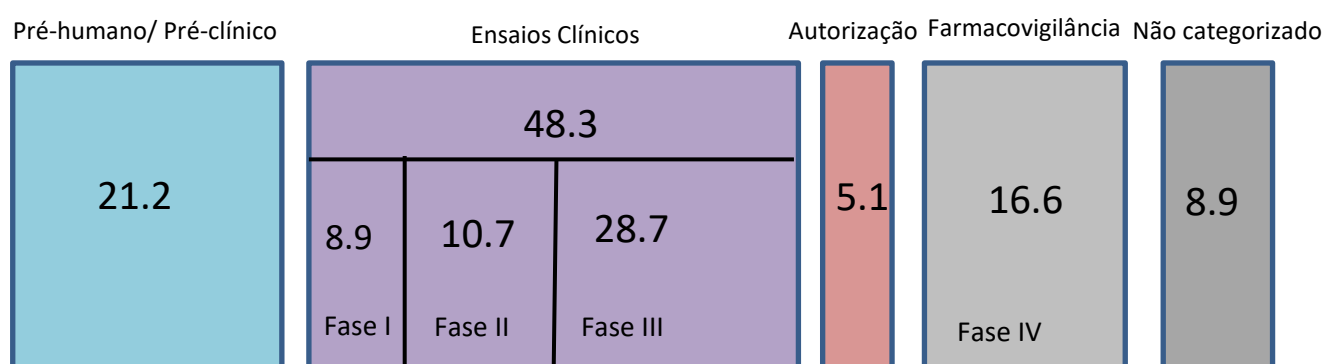


Figura 1: Alocação do investimento (%) em I&D, em 2014. Adaptado de [3]

O ciclo do medicamento tem vários intervenientes, todos eles com papéis, objetivos e interesses muito distintos. A importância da investigação clínica no âmbito da melhoria da qualidade de vida, visíveis em indicadores de saúde como esperança média de vida, mortalidade ou morbilidade é inegável, e as responsabilidades e os riscos que essa mesma investigação acarreta obrigam à existência de procedimentos e protocolos bem definidos e estabelecidos na realização de ensaios clínicos; a sua conceção, planeamento, condução e término com respetivas análise de resultados e conclusões, bem como aos prazos legislados para cada procedimento. É por isso natural que, quem investe e paga procure, sempre obter um produto de qualidade, fazendo-o simultaneamente com o menor número

de obstáculos possível. Como Pedro Deus reiterou no estudo sobre ensaios clínicos de 2013 da PricewaterhouseCoopers (PwC) “... a indústria farmacêutica é cada vez mais seletiva em relação aos locais de realização de ensaios clínicos, privilegiando os países que oferecem melhores condições”. [2, 4]

A indústria, tem adotado estratégias por forma a reduzir esses mesmos riscos através, por exemplo, da deslocalização dos ensaios para regiões de menor asfixia/ complexidade regulamentar, nomeadamente países com procedimentos mais céleres ou com recrutamento de doentes mais facilitado, como é o caso dos países em desenvolvimento e com populações mais carenciadas. [5]

Torna-se claro que o enquadramento regulamentar e legislativo da investigação clínica existente nos diferentes países é, entre outros, um dos fatores mais relevantes para a atratividade de uma determinada região para a realização de ensaios clínicos. Este irá afetar diretamente a capacidade competitiva desse país. A presença de investigação traz benefícios não só aos doentes que usufruem dela, mas também à comunidade científica, profissionais e instituições.

A Diretiva europeia 2001/20/CE, objetivava harmonizar a legislação a nível europeu, mas trouxe exatamente o oposto, isto é, disparidade regulamentar entre os vários Estados-Membros e contínua perda de ensaios, nomeadamente em Portugal. Esta disparidade foi reconhecida pelas autoridades responsáveis como sendo “*um dos principais fatores geradores da perda de eficiência, rigidez e desigualdade no que toca à atividade de I&D*”. [2]

Face à contínua perda de ensaios clínicos, Portugal procurou inverter esta situação e tornar o seu enquadramento regulamentar mais atrativo através da promulgação da Lei nº21/2014 - Lei da Investigação Clínica (LIC) - entretanto alterada pela Lei nº73/2015. Não só Portugal tomou iniciativa neste campo, outros Estados-Membros já haviam tomado ações concretas para aumentar a sua atratividade.

2. Ensaios Clínicos no Ciclo do Medicamento: Definição, fases e seus intervenientes

O desenvolvimento de novos fármacos engloba duas etapas: investigação e desenvolvimento. A investigação funciona como o pilar para as fases posteriores, baseia-se no estudo da doença, na identificação dos alvos terapêuticos e na validação do papel das novas moléculas. Será avaliada a ação ou não da molécula no alvo terapêutico e capacidade de alterar o curso da doença, mediante um conjunto de procedimentos e testes que permitam garantir uma correta avaliação da sua segurança e a otimização das suas propriedades. Posteriormente, nos testes pré-clínicos - fase pré-clínica - o novo fármaco é sujeito a estudos de toxicidade e atividade in vitro (células) e in vivo (animais), com vista à recolha de dados que permitam extrapolar informação, necessária e suficiente, de segurança e eficácia para a passagem à fase clínica. A fase de investigação, poderá ter a duração de três a seis anos, sendo que, de um total de cinco mil a dez mil moléculas ou compostos, apenas 250 chegarão à fase pré-clínica e cinco à etapa de desenvolvimento. [6] O tipo de estudos a realizar nesta fase, dependerá da patologia em estudo e da sua existência ou não em animais. [7]

2.1 Ensaios Clínicos e sua definição

Os ensaios clínicos tratam-se de estudos que visam avaliar e identificar o efeito de um determinado produto medicinal no ser humano e encontra-se, atualmente, definido na Lei nº 21/2014 como *“qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou a verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”*. A nova lei para a investigação clínica introduziu ainda novas definições, nomeadamente com relação a Ensaio Clínico vs Estudo Clínico. [8]

2.2 Ensaaios Clínicos e as suas fases

Os ensaios clínicos ocorrem em IV fases diferenciáveis nos seus objetivos e desenhos (resumido na tabela 1).

A fase I, inclui um pequeno número de sujeitos (10-100), geralmente, saudáveis (determinadas patologias cujas moléculas em estudo são de elevada toxicidade, os sujeitos apresentam a doença – cancro ou portadores do vírus da imunodeficiência humana - VIH) e pretende obter informação no que diz respeito aos efeitos da molécula, avaliando a sua segurança e tolerância, bem como determinar o seu perfil farmacocinético (Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção – ADME) e farmacodinâmico. Tem uma duração de semanas a meses.

Nos ensaios de fase II existe um aumento do número de sujeitos (100-600) em estudo sendo estes portadores da patologia alvo para a molécula em estudo. Os sujeitos são selecionados mediante determinados critérios específicos, por forma a obter-se uma população relativamente homogénea. Nesta fase pretende-se continuar a avaliar a segurança da molécula a curto prazo, assim como a sua eficácia terapêutica e determinação de regimes terapêuticos (dose e frequência de administração) para a fase seguinte. Apresenta uma duração média de dois anos.

Os ensaios de fase III são os mais demorados, com durabilidade variável que pode ir desde alguns meses a vários anos. Envolve um número superior de participantes (1000-5000), variável de acordo com o desenho do estudo, a magnitude da diferença esperada entre tratamentos e o número de eventos previstos. Estes ensaios visam avaliar o benefício/ risco e complementar informações sobre a segurança, a eficácia e o benefício terapêutico do medicamento experimental (designando-se de estudos terapêuticos confirmatórios). [6]

Terminados estes ensaios e tratadas as informações deles obtidas, o promotor submete o dossier (que inclui os dados e resultados dos ensaios) às entidades competentes para avaliação e validação do mesmo. Este é o tipo de ensaio mais comum realizado em Portugal (ensaio terapêuticos confirmatórios).

Os ensaios de fase IV ou ensaios pós-comercialização decorrem quando o medicamento já se encontra no mercado e visam a recolha de informação sobre a efetividade do medicamento na prática clínica, permitindo também recolher informações que vêm complementar as anteriores trazendo, por exemplo, alterações nas incidências das reações adversas, novos benefícios ou indicações. Estes ensaios designam-se de estudos de

eficácia pós autorização (PAES) e estudos de segurança pós autorização (PASS). [2, 9, 10]

Tabela 1: Fases de estudo do ensaio clínico: objetivos, população e durabilidade. Adaptado de [10]

Fases do Estudo	Objetivos/avaliação	População-alvo	Número-participantes	Duração média (anos)
I	Segurança, tolerância e perfis farmacocinética e farmacodinâmica	Voluntários Saudáveis*	10-100	1
II	Segurança; eficácia e regimes terapêuticos	Doentes	100-600	2
III	B/R; Segurança e eficácia	Doentes	1000-5000	3
IV	Avaliação pós-AIM	Doentes	Variável	Variável

*Em determinadas patologias os participantes serão portadores da patologia

Os ensaios clínicos podem ser classificados de acordo com a sua fase de desenvolvimento ou de acordo com os seus objetivos. O tipo de estudo pode ser característico de determinada fase, mas não ser apenas conduzido nessa mesma fase de desenvolvimento - por exemplo, os estudos de farmacologia, apesar de serem estudos de fase I e designados como tal, muitas vezes também são conduzidos nas restantes fases. *“It is important to recognise that the phase of development provides an inadequate basis for classification of clinical trials because one type of trial may occur in several phases. A classification system using study objectives is preferable.”* (figura 2) [11]

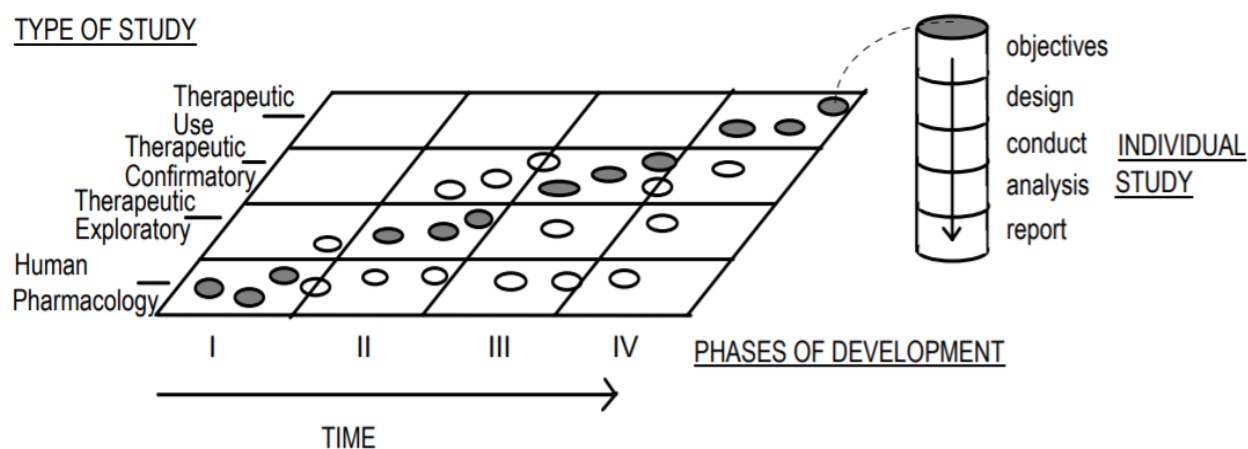


Figura 2: Correlação entre as fases de desenvolvimento do ensaio clínico e o tipo de estudo. Os círculos escuros representam os tipos de estudo mais comuns de realizar em determinada fase e os círculos claros representam estudos que podem também ser conduzidos nessa fase, apesar de serem menos usuais.

Retirado de [11]

2.3 Ensaaios Clínicos e os diferentes intervenientes

O ciclo do medicamento, desde a investigação à sua introdução no mercado, envolve diversos intervenientes, todos eles com papéis, objetivos e interesses muito distintos, e cujas ligações se encontram resumidas na figura 3.

O promotor, detentor da molécula experimental é responsável pela conceção, condução, gestão e/ ou financiamento do ensaio (por exemplo, contratar os centros para realização do ensaio), submeter o protocolo para autorização e o pedido de parecer sobre o mesmo à Autoridade competente (AC) reguladora e Comissão de Ética Competente (CEC), respetivamente. Propor o investigador, facultando-lhe todos os dados pré-clínicos relevantes para a boa condução do ensaio clínico. Notificar a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.) nos estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos e de higiene corporal. O promotor pode ser um indivíduo, uma empresa farmacêutica ou uma instituição académica.

O(s) investigador(es), contratado(s) pelo centro de ensaio e pelo promotor para planear e conduzir o mesmo, será um médico ou um profissional de saúde reconhecido para o exercício da atividade de investigação. Designa-se de investigador principal, caso o ensaio decorra num único centro clínico. Nos casos em que o ensaio decorra em múltiplos centros (ensaio multicêntrico) existe um investigador coordenador responsável por todos os investigadores de todos os centros que participem no ensaio. Este é responsável, entre outras, por obter o consentimento informado e prestar qualquer esclarecimento ao participante, cumprir deveres de recolha, registo e comunicação de acontecimentos adversos (previsto na LIC), propor ao promotor alterações ao protocolo, caso o ache adequado. Dependendo do protocolado, a equipa de investigação é ainda constituída por enfermeiros responsáveis por avaliações físicas, administração e/ ou receção de medicação do doente, colheita de sangue, processamento das amostras e seu envio para laboratório central; farmacêuticos responsáveis pelo circuito da medicação experimental, assim como outros colaboradores responsáveis por atividades laboratoriais e administrativas. [12, 13]

Os centros de ensaio, são organizações públicas ou privadas (geralmente centros hospitalares) onde são conduzidos os ensaios. Assumem também a responsabilidade pela negociação do contrato financeiro e aprovação da realização do ensaio clínico no

respetivo centro. Necessitam, portanto, de reunir condições de infraestrutura, técnicas e humanas para a sua implementação, condução e acompanhamento. Garantir que estas condições são adequadas é outra das responsabilidades do investigador principal.

As organizações de investigação clínica (CROs – Clinical Research Organization), são um outro tipo de interveniente, não obrigatório e cuja existência está dependente da sua subcontratação pelo promotor. A estas, podem ser delegados serviços específicos desde a gestão integral do projeto, monitorização do ensaio, tratamento estatístico dos dados obtidos ou atividades de farmacovigilância. O promotor ou mesmo a CRO podem ainda delegar a monitorização e acompanhamento do ensaio num CRA (Clinical Research Associate), igualmente designado de monitor. As suas funções incluem, comunicar ao promotor *“a verificação das condições indispensáveis à realização do estudo clínico e a informação prestada a toda a equipa de investigação”* - artigo 11, Lei nº 21/2014, nomeadamente, cumprimento das normas das boas práticas clínicas, através da supervisão da obtenção do consentimento informado, da taxa de recrutamento dos participantes, os testes realizados ao fármaco, a *compliance* com o protocolo e os prazos de pagamentos. [5, 8]

As autoridades reguladoras – INFARMED, I.P., é responsável pela avaliação prévia do risco/ benefício do ensaio, sua aprovação e acompanhamento. A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) é responsável pela *“avaliação prévia e a monitorização de todos os ensaios clínicos e estudos com intervenção de dispositivos médicos de uso humano”* e emissão de um parecer ético e científico favorável cujo objetivo primário é assegurar os direitos, segurança e bem-estar dos participantes. O parecer visa avaliar, através da revisão e aprovação do protocolo, se o (s) investigador (s) é adequado para conduzir o ensaio (mediante análise do seu Curriculum Vitae), se as instalações são adequadas (por exemplo, a existência de unidades de internamento, caso haja a necessidade de internamento dos participantes, ou na sua não existência, esta situação está salvaguardada mediante apresentação de protocolo de internamento estabelecido entre o centro e uma unidade de saúde), os métodos e materiais usados na obtenção do consentimento informado são adequados (por exemplo os folhetos informativos com informação sobre o ensaio estão redigidos na língua portuguesa, de forma concisa, clara, relevante e perceptível a uma pessoa leiga, assim como o formulário de consentimento informado).

Estes são ainda responsáveis pela supervisão da implementação e execução do ensaio.

A CEIC pode emitir o seu parecer sequencialmente ou em paralelo com o INFARMED, I.P., conforme opção do requerente. A realização do estudo está dependente dos pareceres favoráveis de ambas as autoridades e da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd), esta última avaliará o pedido de autorização feito às restantes autoridades, garantindo o respeito pela confidencialidade de dados.

O Estado português é responsável pela política do sector e pelo seu quadro regulamentar legislativo.

Por último, e não menos importante, temos os participantes, que cumprem os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o ensaio e que, participando voluntariamente no mesmo poderão beneficiar pelo acesso precoce às novas terapêuticas. [10] Sem estes não existem ensaios clínicos.

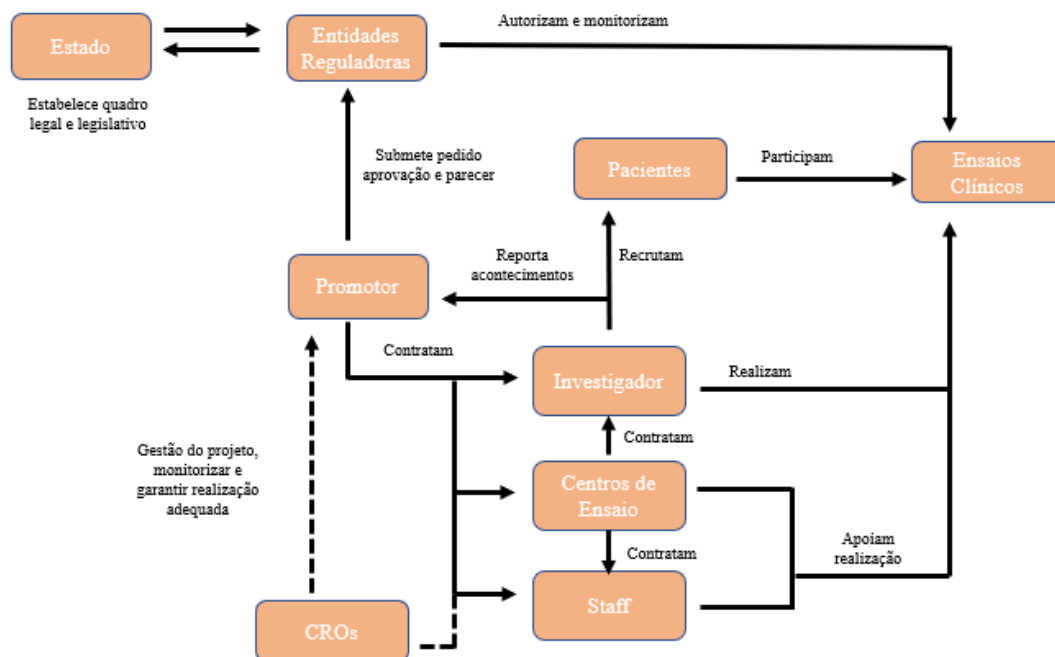


Figura 3: Principais relações entre os diferentes intervenientes. A seta a tracejado representa uma relação que pode ou não existir. Adaptado de [2]

3. Enquadramento Ético

A investigação clínica é um procedimento fundamental para o contínuo progresso científico e médico, objetivando a melhoria das condições clínicas e de vida da população em geral. Na condução desta mesma investigação o estabelecimento de códigos de conduta éticos e regulamentação para a mesma revela-se um fator crítico e necessário,

por forma a garantir a proteção dos sujeitos participantes. Casos passados são testemunho desta realidade.

3.1 Enquadramento Ético: Código de Nuremberga e Declaração de Helsínquia

Os maiores avanços ao nível da condução ética de ensaios em seres humanos, visando a proteção dos indivíduos participantes nos ensaios, aconteceram na segunda metade do século XX, pós II Guerra Mundial.

São dois os principais documentos de referência sobre princípios de ética subjacentes à condução de ensaios clínicos. O primeiro, que viria a ser o documento mais importante na história da ética biomédica, contendo os primeiros princípios éticos contemporâneos que regulam os padrões de investigação internacional, surge em 1947 durante os julgamentos de Nuremberga (onde se julgaram as atrocidades praticadas nos campos de concentração por médicos nazis na condução de experiências médicas em prisioneiros, sem qualquer consentimento dos mesmos) que decorreram no final da segunda guerra mundial. Designado de Código de Nuremberga, reúne um conjunto de dez princípios éticos básicos para proteção dos sujeitos participantes em ensaios clínicos, fundamentalmente de sofrimento e risco desnecessários sublinhando, acima de tudo, a importância e obrigatoriedade do consentimento informado e voluntário do sujeito a participar no ensaio - *“O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial.”* Até aqui os valores éticos na investigação clínica centraram-se no Código de Hipócrates (defendia que a ação do médico deve ser realizada primeiramente em benefício do doente). Este documento visava assim conciliar a ética Hipocrática com a proteção dos direitos humanos (neste caso os sujeitos podem proteger-se a si próprios – princípios 1 e 9). Apesar de não ser uma lei, a generalidade dos países adotou estes princípios, nomeadamente o de consentimento informado e voluntário no seu enquadramento regulamentar. [10,14]

Em 1964, reconhecendo falhas existentes ao Código de Nuremberga, a Assembleia Médica Mundial desenvolve um conjunto de princípios éticos gerais a que chamou Declaração de Helsínquia. Esta tem sido revista ao longo do tempo e veio incluir um aspeto indispensável na realização de ensaios, o conceito de Boas Práticas Clínicas (BPC). Aqui foi defendido que *“o bem-estar do ser humano deve ter prioridade sobre os interesses da ciência e da sociedade”*. [15, 16] Reforça a importância do consentimento

informado e acrescenta a necessidade da sua obtenção por escrito e a possibilidade de o mesmo ser dado por representante legal, na impossibilidade do sujeito de investigação. [15]

Reforça ainda que *“após conclusão do estudo, deve ser garantido a todos os participantes o acesso ao método terapêutico, profilático ou de diagnóstico identificado como sendo o melhor pelo estudo”*. E ainda a obrigatoriedade de o projeto de investigação ser aprovado por uma Comissão de Ética independente. [15]

Os requisitos éticos atualmente vigentes (como o consentimento informado, seleção dos participantes, relação benefício/risco favorável) provêm dos documentos anteriormente descritos e estão cobertos por dois códigos éticos internacionais, a Declaração de Helsínquia e as BPC. [10]

Estes conjuntos de princípios asseguram o bem-estar do participante, garantindo simultaneamente a validade científica dos procedimentos e a credibilidade dos resultados obtidos. [17, 18, 19]

4. Enquadramento Regulamentar na Europa

Podemos afirmar que o maior impulsionador da emissão de legislação sobre o medicamento no século XX, foi a terrível tragédia associada ao medicamento talidomida. Numa primeira fase os países responderam a nível nacional ao desastre, pelo facto de a integração europeia ainda não se encontrar formalmente estabelecida. A primeira diretiva europeia, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas, respeitantes às especialidades farmacêuticas surge associada a esta tragédia – Diretiva 65/65/CEE, de 26 de janeiro. A talidomida, um medicamento sedativo cuja indicação se estendeu ao controlo de enjoos matinais (pela sua ação antiemética) em grávidas, foi largamente prescrito para este efeito no final da década de 50 e início da década de 60. As grávidas que tomaram o medicamento viram os seus bebés nascerem com graves mal-formações ao nível dos membros – focomelia, ficando conhecidos como “bebés talidomida”. Os casos circunscreveram-se ao território europeu pela recusa de Frances Oldham Kelsey, funcionária da agência norte americana Food and Drug Administration (FDA), conceder aprovação para a comercialização da molécula no

território americano. Apesar da molécula apresentar poucos efeitos tóxicos nos ensaios realizados, esta exigiu a apresentação de estudos de segurança mais completos e profundos. Esta tragédia é, infelizmente, um exemplo claro da importância de uma investigação e avaliação cuidadas, prévias à aprovação do medicamento. A diretiva apresentava descrita no capítulo II - artigo 4º, a documentação necessária a apresentar no pedido de AIM. [20]

No decorrer de toda esta evolução ética - regulamentar, diversos países europeus desenvolveram legislação nacional direcionada à condução de ensaios clínicos. No entanto, a regulamentação implementada nos diferentes Estados-Membros acabou por se revelar muito divergente quanto aos requisitos técnicos necessários à sua realização, ao tipo de ensaio coberto pela legislação, aos prazos associados aos diferentes procedimentos, etc. Verificava-se legislação centrada no paciente (segurança e sua proteção) vs legislação centrada no produto (na credibilidade dos dados para efeitos de obtenção da futura AIM). Esta situação revelou-se problemática, em particular na realização de ensaios multicêntricos a nível do território europeu, uma vez que exigia aos promotores esforços burocráticos, administrativos e monetários adicionais para garantir o acesso aos mercados. *“The urgent need to rationalise and harmonise regulation was impelled by concerns over rising costs of health care, escalation of the cost of R&D and the need to meet the public expectation that there should be a minimum of delay in making safe and efficacious new treatments available to patients in need”*. [21]

A legislação base que regula os ensaios clínicos a nível europeu encontra-se compilada no Eudralex, volume 10, capítulo VI, e centra-se em três diretivas: Diretiva 2001/20/CE; 2003/94/CE; 2005/28/CE.

4.1 Diretiva Europeia para os Ensaios Clínicos: 2001/20/CE, de 4 de abril

O Parlamento Europeu adotou a 4 de abril de 2001, a Diretiva 2001/20/CE - Diretiva Europeia para os Ensaios Clínicos, implementada pelos Estados-Membros a 1 de maio de 2004 (com implementação completa em 2006). Esta abrangia todos os ensaios exceto os sem intervenção (não-interventivos) e, como anteriormente referido, surgiu como uma necessidade de uniformização e harmonização das práticas divergentes na realização de ensaios clínicos observadas nos Estados-Membros. *“As práticas actuais dos Estados-*

Membros divergem significativamente em relação às modalidades de início e de condução dos ensaios clínicos e ao grau muito variável de requisitos para a sua realização e, sendo assim, daí resultam atrasos e complicações prejudiciais à sua condução efectiva no território comunitário. Afigura-se, portanto, necessário simplificar e harmonizar as disposições administrativas relativas a esses ensaios, através do estabelecimento de um procedimento claro e transparente e da criação de condições propícias à coordenação eficaz desses ensaios clínicos por parte das instâncias comunitárias envolvidas”. [artigo 10 da Diretiva]

A diretiva visava cimentar a proteção dos sujeitos na investigação clínica assegurando a proteção dos Direitos Humanos, aplicar as BPC a todos os ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, harmonizar procedimentos e processos de avaliação e autorização por parte da AC e CEC, criar um sistema de recolha e partilha de informação relativamente às atividades de ensaios clínicos e respetivos resultados de segurança, mediante a criação de bases de dados a nível europeu.

Estes objetivos traduziram-se na integração, por transposição para os regimes jurídicos internos dos Estados-Membros, dos principais aspetos:

- Sistema de avaliação harmonizado para a realização de ensaios clínicos na Europa, com um pedido de autorização de ensaio clínico único por protocolo e por Estado-Membro;
- Um parecer ético por Estado-Membro;
- Estabelecimento de prazos para as avaliações com e sem esclarecimentos adicionais, procedimentos padronizados, nomeadamente com relação da informação e partilha da mesma através de bases de dados de ensaios clínicos (EudraCT);
- Introdução de uma secção para ensaios clínicos na base de dados Eudra Vigilance;
- BPC passaram a deter vínculo legal, até então inexistente. [22]

4.1.1 Impacto da Legislação Europeia na Investigação Clínica

Logo desde início ficou estabelecida a necessidade de um balanço e uma avaliação da implementação da Diretiva Europeia para os Ensaios Clínicos. Isso foi feito através do projeto Impact in Clinical Research of European Legislation (ICREL) onde se avaliou o impacto da mesma no número, dimensão e natureza dos ensaios clínicos e também a quantidade de trabalho, recursos necessários e custos associados, no período

compreendido entre 2003 e 2007. Esta avaliação visava melhorar a atratividade e a competitividade da Europa para a realização de ensaios clínicos, examinando os factos e propondo vias que permitissem melhorar o ambiente europeu para a realização de investigação clínica, possibilitando a existência de um equilíbrio entre uma elevada proteção dos participantes, um ótimo uso da informação de segurança e uma acentuada credibilidade e qualidade dos resultados, com um aceitável e adequado custo e quantidade de trabalho para os investigadores, promotores, comités de ética e autoridades competentes (tanto nos estudos nacionais como nos multinacionais). O estudo concluiu que a diretiva não conseguira alcançar a totalidade dos seus objetivos, primariamente por 4 razões:

- 1) O facto de se tratar de uma diretiva e a já existência de legislação nacional nessa matéria na maioria dos Estados-Membros, levou a uma interpretação e consequente transposição variável para as suas legislações;
- 2) A diretiva, apresentando princípios mais centrados no produto, negligenciando de certa forma a proteção dos participantes, originou legislações mais uma vez divergentes (como anteriormente referido os próprios países já apresentavam esta divergência; produto vs participante);
- 3) Foram introduzidos requisitos similares a todos os tipos de ensaios clínicos, não diferenciando, por exemplo, os ensaios clínicos comerciais dos não-comerciais, o que criou, naturalmente, maiores obstáculos para a investigação académica (principalmente para as instituições de investigação mais frágeis);
- 4) Verificou-se um aumento da burocracia e tarefas administrativas (nomeadamente nas comissões de ética).

Naturalmente, todos estes pontos aumentam o risco de “fuga do investimento” em investigação da Europa! [23]

4.2 Diretiva Europeia para as Boas Práticas de Fabrico: 2003/94/CE, de 8 de outubro

A Diretiva 2003/94/CE, estabelece os princípios e as diretrizes de Boas Práticas de Fabrico (BPF) de medicamentos para uso humano e de medicamentos experimentais para uso humano.

Foca-se nos princípios das BPF e do sistema de garantia de qualidade a ser aplicado em organizações que desempenham (ou que subcontratam) atividades de BPF para

medicamentos de uso humano e para medicamentos experimentais. Descreve os requisitos técnicos e de qualidade de sistemas a aplicar no fabrico de medicamentos na comunidade e fora dela.

Os medicamentos experimentais, devem ser rotulados de forma adequada, por forma a assegurar a sua rastreabilidade e a segurança dos participantes.

Em Portugal, a diretiva foi transposta para o Estatuto do Medicamento (Lei nº 176/2006).

Em Portugal, o fabrico parcial ou total de um medicamento de uso humano e/ ou medicamento experimental está sujeito a autorização do INFARMED, I.P.. [24, 25]

4.3 Diretiva Europeia para as Boas Práticas Clínicas: 2005/28/CE, 8 de abril

A Diretiva 2005/28/CE, estabelece as regras a aplicar aos medicamentos experimentais para uso humano; os princípios de BPC e as diretrizes pormenorizadas conformes aos princípios previstos na Diretiva 2001/20/CE, para a conceção, realização e notificação de ensaios clínicos em sujeitos humanos que envolvam aqueles medicamentos, os requisitos para a autorização de fabrico ou de importação desses produtos e as diretrizes pormenorizadas, previstas na Diretiva 2001/20/CE, sobre a documentação relativa aos ensaios clínicos, o arquivo dos documentos do ensaio clínico, a qualificação dos inspetores e os procedimentos de inspeção.

A fim de assegurar a proteção dos participantes nos ensaios clínicos, os Estados-Membros são aconselhados a estabelecer comissões de ética, com base em diretrizes comuns. Em ensaios clínicos de medicamentos experimentais para uso humano, é exigido que a segurança e a proteção dos direitos dos sujeitos de ensaio sejam asseguradas. São ainda dadas especificações para o conteúdo da brochura do investigador, a autorização de fabrico e importação, o processo permanente do ensaio clínico e arquivo dos documentos do estudo e procedimentos de inspeção. [26]

4.4 International Conference for Harmonization e as Boas Práticas Clínicas

Foi nas décadas de 60/ 70 que se deu um *boom* a nível regulatório em todo o mundo com a emissão de leis e *guidelines* no sentido de registo e avaliação da segurança, qualidade e eficácia de novos produtos medicinais. As indústrias queriam expandir para novos mercados e as divergências quanto aos requisitos técnicos exigidos dificultava-o, aumentando e duplicando a burocracia e os gastos em testes requeridos. Essa divergência

criava preocupações, nomeadamente pelo aumento dos custos nos cuidados de saúde, o aumento dos custos associados à atividade I&D e a pressão em trazer para o mercado medicamentos inovadores seguros e eficazes face às expectativas do público em geral e dos doentes afetados, em particular. A Europa foi pioneira neste processo ao reconhecer, no início da década de 80, que para a criação de um mercado europeu único, a implementação de abordagens, critérios e procedimentos transversais a todo o território seriam fulcrais na obtenção de uma harmonização quanto aos requisitos técnico-científicos exigidos.

Em 1990, surgiu a Conferência Internacional para a Harmonização ou International Conference for Harmonization (ICH) abrangendo os três principais mercados farmacêuticos mundiais; a União Europeia (UE), o Japão e os Estados Unidos da América. A sua missão seria obter uma maior harmonização ao nível de três tópicos fulcrais na avaliação, aprovação e autorização de novos medicamentos: Segurança, Eficácia e Qualidade, entretanto abrangida por *guidelines* multidisciplinares (categoria M).

Em 1996, com base num acordo entre os três principais mercados, instituiu-se um padrão base para a realização de ensaios clínicos, isto é, as Boas Práticas Clínicas ICH-E6, que se tornaram o padrão universal para a condução de ensaios clínicos. [21]

Em 2000, foi desenvolvido o Documento Técnico Comum ou Common Technical Document (CTD) – inserido na categoria M. Este funciona como um *dossier* padrão usado na Europa, no Japão e nos Estados Unidos para submeter os dados recolhidos nos ensaios clínicos às respetivas autoridades. Está organizado em 5 módulos, sendo o módulo 1 específico de cada região e os restantes pretendem-se que sejam comuns a todas as regiões (figura 4).

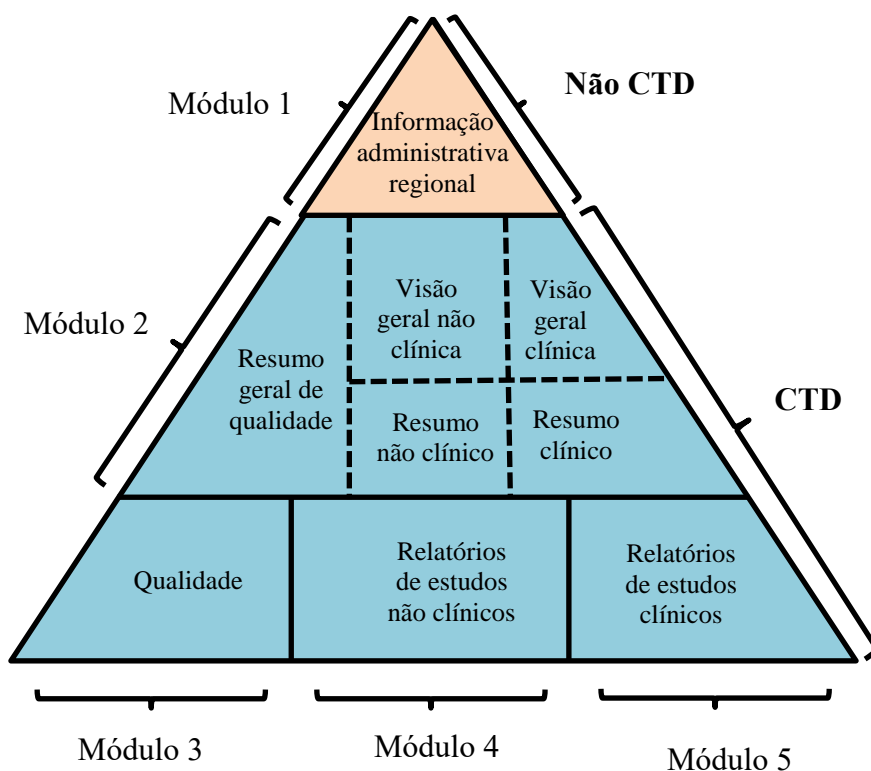


Figura 4: Triângulo CTD. Módulos 1 - 5. Módulo 1 é específico de cada país enquanto os módulos 2, 3, 4 e 5 são comuns a todos os países. Adaptado de [21]

Na categoria E, além do tópico respeitante às BPC, esta será complementada e complementarará outros tópicos, na mesma categoria e fora dela. Temos as considerações gerais de ensaios clínicos (E8), classificação de eventos adversos (E2B), análise estatística dos resultados (E9), escolha do grupo de controlo (E10), entre outros. No tópico da qualidade encontramos um guia onde se descreve os requisitos de fabrico a serem aplicados para as substâncias activas (tópico Q7), destinando-se a secção 19 do documento exclusivamente às substâncias activas usadas na produção de medicamentos destinados a ensaios clínicos. [17, 21]

4.5 Regulamento nº 536/2014, de 16 de abril

O Regulamento Europeu nº 536/2014, de 16 de abril (o novo regulamento), surge como consequência dos resultados obtidos do ICREL, associado ao decréscimo de cerca de 25% dos ensaios realizados na UE (passou de 5028, em 2007 para 4400, em 2010), assim como das críticas de alguns dos *stakeholders* (indústria, investigadores e doentes) e vem dar o

passo seguinte na tentativa de harmonização pretendida. [27] Este abrange ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Ficou estipulado que a sua aplicação se iniciaria seis meses após a publicação do aviso de funcionalidade do portal e base de dados da UE. O regulamento revogará a Diretiva Europeia para os Ensaio Clínicos e para facilitar a sua implementação, será estabelecido um período de transição em que a mesma se manterá em vigor.

A Comissão Europeia, reconhecendo que a diretiva trouxe divergências regulamentares ao nível dos ensaios clínicos que se traduziram no declínio do desempenho europeu nesta matéria, principalmente pela dificuldade de realização de um ensaio em mais de um Estado-Membro, apresentou uma “Proposta de Regulamento” em 2012. A Comissão sublinha como principais objetivos do regulamento facilitar a realização de ensaios clínicos no espaço europeu e também dinamizar um mercado interno de medicamentos. A Comissão optou pelo desenvolvimento de um regulamento ao invés de uma diretiva por forma a evitar as “adaptações diversificadas” dos Estados-Membros aquando da adoção da diretiva, reforçando assim quer a harmonização dos critérios, quer a centralização dos procedimentos. Ao mesmo tempo, o regulamento define normas elevadas de qualidade e de segurança dos medicamentos para responder às preocupações de segurança relativas a esses produtos.

O regulamento estabelece que o ensaio clínico só pode ser realizado se *“Os direitos, a segurança, a dignidade e o bem-estar dos sujeitos do ensaio estiverem protegidos e prevalecerem sobre todos os outros interesses e Tiver como objetivo a produção de dados fiáveis e robustos”*.

Alguns pontos introduzidos pelo regulamento incluem:

- Conceito de Ensaio clínico e Estudo clínico;
- Introdução de legislação para estudos não interventivos, não contemplados pela diretiva
- Avaliação do *dossier* de pedido de realização de ensaio clínico em forma de relatório composto por duas partes (uma parte centralizada (I) com avaliação conjunta por todos os Estados-Membros em causa, onde existirá uma avaliação inicial por um Estado-Membro relator proposto pelo promotor e uma parte de avaliação nacional (II) individual). Na parte I serão avaliados aspetos como os benefícios terapêuticos e de saúde

pública esperados, os riscos e inconvenientes para o sujeito do ensaio clínico (incluindo as medidas de segurança), conformidade do fabrico e importação do medicamento experimental e medicamento(s) auxiliar(s), conformidade da rotulagem e a brochura do investigador. Na parte II serão avaliados aspetos como a conformidade com os requisitos relativos ao consentimento informado, às modalidades de retribuição ou compensação (dos investigadores e participantes) e de recrutamento dos sujeitos para o ensaio clínico, à proteção de dados, à qualificação da equipa de investigação, à adequação dos centros de ensaio, compensação por danos e conformidade com as regras de tratamento das amostras biológicas recolhidas dos sujeitos participantes.

Na avaliação deve também participar um leigo;

- Submissão através de um portal (Portal UE); onde se prevê apresentar um só *dossier* de pedido a todos os Estados-Membros em causa, evitando-se assim a repetição de informação, facilitando a interação entre promotores e Estados-Membros

O *dossier* de pedido visando apenas a realização do ensaio clínico num único Estado-Membro deverá também ser transmitido através do portal, pela sua importância para a investigação clínica. A informação deverá também ser acessível ao público, mas só após decisão sobre pedido;

- Destaque da importância da transparência e publicação de resultados “... *a base de dados da UE deverá conter todas as informações pertinentes para o ensaio clínico apresentado através do portal da EU*”;

- Harmonização do pedido de autorização de um ensaio clínico (uma única submissão por país);

- Conceito de aprovação tácita caso nenhuma objeção, dentro dos prazos previstos, seja feita pelas autoridades dos restantes Estados-Membros (transposta da diretiva).

Cada Estado-Membro deverá determinar o organismo ou organismos aos quais caberá efetuar a avaliação do pedido com vista à realização de um ensaio clínico, bem como a organização da participação das CEC dentro do prazo estabelecido para a autorização desse ensaio clínico, determinar os representantes legalmente autorizados de pessoas incapazes e de menores, estabelecer os requisitos linguísticos aplicáveis ao *dossier* de pedido - “*Para assegurar o bom funcionamento do procedimento de avaliação do pedido de autorização de um ensaio clínico, os Estados-Membros deverão considerar a possibilidade de aceitarem um idioma comumente compreendido no domínio médico como idioma da documentação não destinada aos sujeitos do ensaio*” e ainda, a

introdução da possibilidade de prescindir do consentimento informado em situações de urgência médica consideradas oportunas para iniciar um ensaio clínico.

Em benefício da investigação também está descrito que *“As universidades e outras instituições de investigação deverão, em determinadas circunstâncias que respeitem o direito de proteção de dados aplicável, ser capazes de recolher dados dos ensaios clínicos para serem utilizados em futuros projetos de investigação científica, por exemplo, para efeitos de investigação na área das ciências médicas, naturais ou sociais. A recolha de dados para tais fins requer que o sujeito do ensaio dê consentimento à utilização dos seus dados fora do âmbito do protocolo do ensaio clínico, reservando-se o direito de revogar esse consentimento a qualquer altura”*.

A Diretiva 2001/20/CE contém um vasto conjunto de regras de proteção dos sujeitos dos ensaios. Estas regras deverão ser mantidas.

Os prazos para validação, emissão do relatório pelo membro relator e avaliação da parte II pelos Estados-Membros em causa estão estabelecidos no regulamento, sendo as comunicações entre os diferentes intervenientes feitas através do Portal UE. [28, 29, 30, 31]

5. Enquadramento Regulamentar em Portugal

5.1 Decreto-Lei nº 97/94, de 9 de abril

Tal como na maioria dos países europeus, também Portugal tinha implementada legislação nacional para os ensaios clínicos que objetivava a supressão de uma lacuna existente no enquadramento jurídico. Visando *“garantir o direito à integridade física e moral dos sujeitos objeto dos ensaios clínicos, no respeito pelas recomendações internacionais de ética de Helsínquia e Tóquio, da Organização Mundial de Saúde e da Comunidade Europeia”*, é publicado o Decreto-Lei 97/94, de 9 de abril, onde eram definidas *“as normas a que devem obedecer os ensaios clínicos a realizar em seres humanos”*. Esta obrigava, entre outros requisitos, ao parecer favorável de uma CEC, que funcionaria ao nível das instituições e serviços de saúde públicos assim como nas unidades de saúde privadas.

Consoante a instituição onde o ensaio decorresse, era necessária uma autorização prévia do órgão de administração dessa mesma instituição sendo que, nas instituições e serviços

de saúde públicos, era necessário um parecer favorável da CEC em conjunto com o diretor do serviço onde se pretendia realizar o ensaio e nas unidades de saúde privadas, seria necessário um parecer favorável da CEC.

O parecer seria solicitado pelo promotor ao órgão de administração do estabelecimento de saúde pretendido (art 15), cabendo à respetiva CEC pronunciar-se sobre os pedidos de autorização e fiscalizar a respetiva execução do ensaio, nomeadamente os aspetos éticos, de segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico. [32]

5.2 Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de maio

As Comissões de Ética para a Saúde (CES) seriam aqui criadas e ficou definido as suas composição, competência e funcionamento. Este Decreto-Lei permitiria pôr em prática o Decreto-Lei 97/94.

De entre as suas competências, inseria-se a responsabilidade pela emissão de um parecer científico, por sua iniciativa ou quando solicitado.

O modelo das CES trazia alguns riscos consigo, nomeadamente, o não cumprimento de prazos (ensaios clínicos estavam em grande expansão e crescimento), a possibilidade de emissão de pareceres diferentes e ainda o facto de os profissionais responsáveis pelas avaliações, só em raras situações, incluírem técnicos com formação em ensaios clínicos e bioética, capazes de analisar os protocolos de investigação clínica sobre os quais se iriam pronunciar. [5, 33]

5.3 Lei nº 46/2004, de 19 de agosto

A diretiva europeia que regulava os ensaios clínicos com medicamentos para uso humano, entrou em vigor apenas em maio de 2004 sendo transposta para o enquadramento nacional pela Lei nº 46/2004, de 19 de agosto. Esta procurou harmonizar os contextos legislativos existentes nos Estados-Membros, acelerar os tempos de avaliação dos ensaios submetidos, assim como criar um parecer único.

A diretiva determina que a realização de ensaios clínicos carece de uma autorização prévia de AC e um parecer favorável prévio por parte de CEC.

Apenas em meados de 2005 - mediante a Portaria nº 57/2005 - foi completamente estabelecida a operacionalização da diretiva através da criação da CEIC, um organismo independente e multidisciplinar, de âmbito nacional, responsável por emitir um parecer ético e científico indispensável para a realização de um ensaio clínico. A sua composição, funcionamento e financiamento ficaram também estabelecidos na Portaria nº 57/2005. As CES mantiveram a responsabilidade de emissão de parecer, por sua iniciativa ou quando solicitado pela CEIC (por exemplo, quando a especificidade do ensaio assim o exigisse.) – art 18.

A CEIC define ainda os requisitos materiais e humanos das CES para estas estarem habilitadas a proferirem pareceres para a realização de ensaios. [8, 34]

Estabelece os prazos relativos aos diferentes requerimentos necessários à realização de um ensaio clínico, nomeadamente o pedido de autorização ao INFARMED, I.P. e de parecer à CEC:

- Pedido de autorização ao INFARMED, I.P. e de parecer à CEIC (podendo este ser feito em simultâneo) onde cada um tem um período até 60 dias úteis (sem qualquer pedido de informações ou documentação adicional), após receção do mesmo, para se pronunciar. A CEIC deve enviar a sua decisão ao requerente e ao INFARMED, I.P., para que este autorize ou não o ensaio. O parecer pode ser emitido pela CEIC ou pela CES, por designação da CEIC;
- Ensaaios que envolvam terapia génica, terapia celular somática ou medicamentos que contenham organismos geneticamente modificados pode haver extensão do prazo anterior para 60 + 30 dias, que pode ainda ser prorrogado, caso haja necessidade de consulta de grupos ou comités de peritos, até 60 + 30 + 90 dias;
- Ensaaios que envolvam terapia xenogénica não têm prazo definido.

O promotor pode introduzir alterações ao protocolo desde que estas não sejam substanciais e não tenham incidências na segurança dos participantes e/ ou não alterem a interpretação das provas científicas em que assenta a realização do ensaio. Caso algum dos casos se verifique, a modificação pretendida necessita de um parecer favorável da CEC - terá um prazo de 35 dias para se pronunciar sobre a proposta de alteração (sem pedido de informações ou documentos complementares). Em simultâneo o promotor deve notificar o INFARMED, I.P. das razões para estas alterações. No caso de se obter um parecer favorável e do INFARMED, I.P. e restantes autoridades dos Estados-Membros não apresentarem nenhuma objecção fundamentada, o promotor poderá proceder às

alterações e prosseguir o ensaio. Caso haja objeções para prosseguir com o ensaio, o promotor, deverá adaptar o protocolo às objeções ou retirar o pedido de alteração (figura 5).

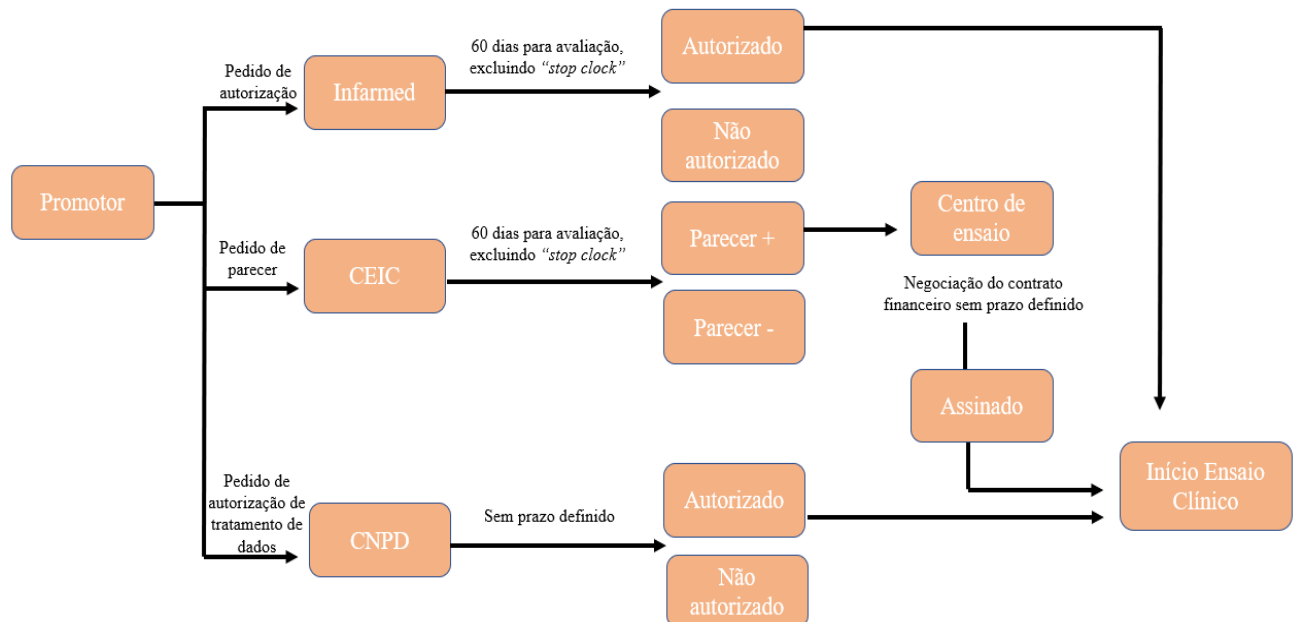


Figura 5: Resumo do processo de aprovação e respectivos prazos associados, até se iniciar o ensaio clínico. Adaptado de [2]

O investigador deve notificar o promotor no prazo de 24 horas de todos os acontecimentos adversos graves (exceto os que se encontrem no protocolo ou na brochura do investigador como não necessitando de comunicação imediata), apresentando-lhe também, no prazo máximo de 5 dias, um relatório escrito detalhado.

O promotor, por sua vez, tem um prazo máximo de 7 dias, a contar da toma de conhecimento da situação, para registar e notificar ao INFARMED, I.P., às AC dos Estados-Membros envolvidos e à CEC de todas as suspeitas de reações adversas graves que tenham causados ou possam causar a morte do participante. Um prazo adicional de 8 dias é adicionado ao anterior para reunir e transmitir toda a informação relevante. Todas as restantes suspeitas de reação adversa grave inesperadas são notificadas num prazo máximo de 15 dias.

A conclusão do ensaio, deve ser notificada pelo promotor ao INFARMED, I.P., às restantes AC envolvidas e à CEC, no prazo de 90 dias. Este prazo reduz-se para 15 dias caso a conclusão do ensaio seja antecipada ou o promotor suspenda o ensaio, devendo a notificação esclarecer as razões para tal. [34, 35]

Esta legislação destaca o respeito pelo princípio da dignidade da pessoa humana e dos seus direitos fundamentais, ao estabelecer que os direitos dos participantes prevalecem sobre os interesses da ciência e da sociedade (respeitando a Declaração de Helsínquia). Prevê também a aplicação dos princípios de boas práticas à realização de todos os ensaios clínicos, incluindo os estudos de biodisponibilidade e de bioequivalência.

5.4 Decreto-Lei nº 102/2007, de 2 de abril

O Decreto-Lei nº 102/2007, transpõe a Diretiva nº 2005/28/CE para a ordem jurídica interna e pretendeu harmonizar os princípios e diretrizes relativos às BPC (tendo em atenção diversos documentos neste âmbito: Código de Nuremberga, a Declaração de Helsínquia, a Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina do Conselho da Europa, normas internacionais para a investigação biomédica em seres humanos e as normas ICH-BPC) e os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação dos medicamentos experimentais. [36]

5.5 Lei nº 21/2014, de 16 de abril - Lei da Investigação Clínica

A Lei nº 21/2014, de 16 de abril ou Lei da Investigação Clínica (LIC) - entretanto já alterada pela Lei nº 73/2015 de 27 de julho – cria um novo quadro de referência para a investigação clínica com seres humanos em Portugal, abrangendo todos os ensaios realizados com medicamentos de uso humano (decorrente da transposição da Diretiva para os Ensaio Clínicos), assim como o regime da investigação clínica de dispositivos médicos (decorrente da transposição parcial da Diretiva nº 2007/47/CE). A lei abrange ainda os estudos com produtos cosméticos e de higiene pessoal. [6]

A LIC foi criada com objetivos delineados e concretos, introduzindo alterações significativas ao enquadramento regulamentar até aqui em vigor. Visou estimular a investigação clínica em Portugal, tornando-a um fator determinante para a sustentabilidade das instituições de prestação de cuidados de saúde, promover o desenvolvimento de funções de carácter académico e de formação profissional, o aumento

da competitividade e o aumento da transparência dos ensaios clínicos. Estes objetivos traduziram-se num conjunto ordenado de ações, nomeadamente, pela generalização dos processos de avaliação, autorização e registo a todos os tipos de estudos, diminuição de prazos de avaliação e decisão por parte das autoridades reguladoras e agilização do processo de aprovação dos estudos clínicos, desenvolvimento de uma Rede Nacional de Comissões de Ética (RNCE) – pretende-se que sejam o elemento de ligação, dinamizador e facilitador da articulação das CES com a CEIC e a criação, pelo INFARMED, I. P., de um Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC).

O RNEC é uma plataforma eletrónica de registo e divulgação de ensaios clínicos e estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, que visa aumentar o acesso e o conhecimento dos estudos realizados em território nacional ao público em geral, aos profissionais de saúde e aos investigadores. O RNEC visa, ainda, a interação entre os diferentes intervenientes e, simultaneamente, facilitar e incentivar o desenvolvimento de investigação de elevada qualidade, mediante transparência do processo e desmaterialização dos processos de submissão. Neste momento os estudos passíveis de serem submetidos via RNEC são: Ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, Estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, Estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos, Estudos de eficácia pós-autorização (PAES) sem intervenção e Estudos de segurança pós-autorização (PASS) sem intervenção. [37]

As comunicações entre os diferentes intervenientes (pedido de autorização e parecer, alterações ao protocolo, registo e notificação de acontecimentos adversos e conclusão dos estudos), passaram a ser feitas através do RNEC.

Os prazos introduzidos para os diferentes requerimentos, face à legislação revogada, passaram a ser os seguintes:

- Pedido de autorização ao INFARMED, I. P. e de parecer à CEIC, onde cada um tem um período até 30 dias úteis, após receção do mesmo, para se pronunciar (sem qualquer pedido de informações ou documentação adicional). A CEIC deve enviar a sua decisão ao requerente e ao INFARMED, I.P., para que este autorize ou não o ensaio. O parecer pode ser emitido pela CEIC ou pela CES, por designação da CEIC;
- Ensaios que envolvam terapia génica, terapia celular somática ou medicamentos que contenham organismos geneticamente modificados pode haver extensão do prazo anterior

para 30 + 20 dias, que pode ainda ser prorrogado, caso haja necessidade de consulta de grupos ou comités de peritos, até 30 + 20 +50 dias

As alterações ao protocolo também apresentam *timings* diferentes, passando a CEC a dispor de 20 dias para emitir decisão a um pedido de alteração por parte do promotor. O INFARMED, I. P., nos casos de ensaios clínicos e estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou de produtos cosméticos e de higiene corporal, é notificado pelo promotor dos motivos e do teor das alterações propostas.

Definiu-se ainda o prazo de 30 dias úteis para a CNPD emitir a autorização ou não do tratamento de dados de saúde efetuado no âmbito do ensaio clínico.

Os centros de ensaio têm o prazo máximo de 15 dias a contar da data do pedido do investigador ou do promotor para decidir sobre a aprovação do contrato financeiro. No contrato financeiro deve constar os prazos de pagamento – nº2, art.13.

Os prazos de registo e notificação de reações adversas mantêm-se no âmbito dos ensaios com medicamentos, sendo mais curto no caso dos dispositivos . . . *“No caso dos dispositivos, que todos os dados importantes relativos a acontecimentos adversos graves que tenham causado ou possam causar a morte ou deterioração grave do estado de saúde dos participantes, utilizadores ou terceiros envolvidos no estudo, são registados e notificados à CEC, à autoridade competente a nível nacional e às autoridades competentes de todos os Estados membros envolvidos imediatamente e não mais que 2 dias a partir do momento em que deles tomar conhecimento”*

Os prazos relativos à conclusão do estudo clínico mantêm-se . . . *“O promotor notifica a CEC, através do RNEC, no prazo de 90 dias a contar da data de conclusão da participação do último participante no estudo clínico.”* . . . caso a conclusão seja antecipada, o prazo reduz-se para 15 dias descrevendo-se as razões na notificação. O INFARMED, I.P., é simultaneamente notificado.

Quando a conclusão decorra de problemas na segurança o prazo de notificação será, também, de 15 dias *“Nos ensaios clínicos e nos estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, no caso de antecipação da conclusão do estudo por motivos de segurança, a notificação é transmitida no prazo de 15 dias, pelo INFARMED, I. P., às autoridades de todos os Estados membros e à Comissão Europeia.”*

Definiram-se e estenderam-se, ainda, o âmbito de ação das CEC *“Nos ensaios clínicos e nos estudos com intervenção de dispositivos médicos, a CEC é a CEIC, que emite um*

parecer único, salvo se esta designar uma CES para o efeito. Nos restantes estudos, a CEC é: a) A CES que funciona no centro de estudo clínico envolvido; ou b) No caso do centro de estudo clínico envolvido não dispor de CES, a CEIC ou a CES por ela designada” - art 16.

O pedido de parecer é apresentado à CEC pelo promotor, através do RNEC, instruído de acordo com as indicações pormenorizadas a estabelecer pela CEIC e definidas na lei. [6, 8]

Atualmente, a composição, o funcionamento e a articulação entre a CEIC e as CES encontra-se definida na Portaria nº 135-A/2014.

A fiscalização sobre a divulgação dos estudos compete à CEC. O INFARMED, I.P. é responsável pela fiscalização do cumprimento BPC nos estudos clínicos sob a sua alçada e a Inspeção-Geral das Atividades em Saúde, em articulação com a CEIC, verifica as BPC nos restantes estudos clínicos.

5.6 Lei nº 73/2015, de 27 de julho - Primeira Alteração à LIC

Constitui a primeira alteração à Lei nº 21/2014, de 16 de abril, sendo onde se estabelecem as condições em que os monitores, auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos. Será o investigador e a instituição onde decorre o estudo quem disponibilizará os dados e documentos do ensaio ao monitor e auditor designado pelo promotor, assim como ao inspetor designado pelas autoridades regulamentares. Esta ação precede sempre a existência de uma autorização por parte do participante do estudo ou do seu representante legal. Todos os intervenientes “*devem garantir a confidencialidade da informação pessoal dos participantes no estudo clínico*” - nº5 art 9.

Esta alteração decorreu da necessidade de se esclarecer como os monitores e auditores poderiam e deveriam proceder nas suas funções de garantir que os ensaios se realizariam e decorreriam de acordo com as BPC salvaguardando, em simultâneo, as condições gerais estabelecidas pela CNPD no tratamento de dados pessoais em investigação clínica. [38]

Assim, as principais alterações, resumidas na tabela 2, introduzidas pela Lei da Investigação Clínica em Portugal, face ao enquadramento regulamentar anterior - Lei nº 46/20014, de 19 de agosto, são:

- 1) Generalização da sua aplicabilidade a todas as áreas da investigação clínica;
- 2) Celeridade na avaliação dos ensaios clínicos (nos prazos de avaliação mais reduzidos: 30 dias úteis para CEIC, CNPD e INFARMED, I.P. e 15 dias úteis para centros de estudos clínicos);
- 3) Alteração do sistema de avaliação ética (criação da RNCES e reforço das competências da CEIC e integração das CES);
- 4) Criação do Registo – RNEC que tem como objetivos a submissão, o registo e a divulgação de estudos clínicos. [8, 34]

Tabela 2: Principais alterações introduzidas pela Lei da Investigação Clínica, comparativamente à legislação anteriormente em vigor

	Lei nº 46/ 2004, de 19 de agosto	Lei nº 21/2014, de 16 de abril
Enquadramento	Ensaaios Clínicos com medicamentos de uso humano	Estudos Clínicos, incluindo medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos de higiene e cosmética
Submissão de pedido	Papel e CD-ROM à AC e CEC	Via RNEC à AC e CEC
Prazo de Avaliação de pedido de autorização AC e parecer à CE*	60 dias úteis (CNPD não tinha prazo estabelecido)	30 dias úteis (este prazo também se aplica ao CNPD)
Outros Prazos de Avaliação */ **/**	60 + 30 + 90 dias	30 + 20 + 50 dias
Avaliação de pedido de Alteração substancial pela AC e CE*	35 dias úteis	20 dias úteis
Registo, notificação de Acontecimentos adversos e conclusão do estudo	Papel e CD-ROM à AC e CEC	RNEC
Acesso à informação relativa ao Ensaio	Restrita e reduzida	RNEC****

*Sem qualquer pedido de informação ou documentação adicional

**Ensaaios clínicos com terapias génicas, terapia celular somática ou medicamentos experimentais contendo organismos geneticamente modificados

***Consulta de peritos

****Profissionais de saúde, investigadores e população em geral

6. Fatores que têm influenciado a investigação clínica em Portugal

O profundo estudo sobre “Ensaio Clínicos em Portugal” feito pela PwC, em 2013, em conjunto com a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) identificou cinco pontos chave como principais barreiras e desafios à atividade em Portugal: [2]

A- Política e Estratégia para o setor (PE)

- Falta de reconhecimento da importância estratégica da investigação clínica como importante para a melhoria dos cuidados de saúde e economia em geral;
- Inexistência de uma estratégia de desenvolvimento para o setor, nomeadamente quanto às condições dos centros de ensaio, à criação de redes de investigação e à promoção de investigação independente;
- Reputação negativa dos ensaios clínicos, onde ainda persiste a noção de participante = “cobaia” e de que a indústria tem taxas de rentabilidade enormes.

B- Regulamentação e Legislação (RL)

- Prazos de aprovação dos ensaios clínicos pouco competitivos (60 dias) e frequentemente ultrapassados, em particular em ensaios de recrutamento internacional;
- Ineficiência e indefinição nos processos de pedidos de esclarecimento, apesar de limitados a um pedido, são enviados próximo do término do prazo de aprovação o que origina atrasos na aprovação;
- Ausência de prazos legais para aprovação do contrato financeiro pelas administrações hospitalares originam atrasos de meses e no início dos ensaios;
- Obrigatoriedade da aprovação pela CNPD sem prazos legalmente estipulados, tem provocado atrasos substanciais e inevitáveis no início dos ensaios;
- Condições necessárias à realização de ensaios nos centros de saúde;
- Ausência de quadro legal para a divulgação pública de ensaios clínicos, aplicando-se o enquadramento legal da publicidade de medicamentos, bastante restritivo e criando barreiras ao recrutamento;

- Contratos financeiros não seguem um modelo padrão, o que implica um maior esforço (e prazo) para a sua revisão, com o necessário reflexo no prazo de aprovação do ensaio clínico;

- Inexistência de legislação que regule e promova a investigação académica.

C- Organização e Infraestruturas (OI): Condições existentes e nível de competitividade dos centros de ensaio

- Potencial estratégico da investigação clínica desvalorizado pelas administrações hospitalares, sendo considerada uma atividade geradora de custos e não uma fonte de receita ou poupança;

- Unidades de saúde orientadas para um modelo exclusivamente assistencial, não contemplando a investigação clínica; *“maior número de consultas no menor período de tempo”*;

- Investigação realizada de forma discricionária e sem estruturas de suporte dedicadas, estruturas de coordenação e apoio dos ensaios conduz ainda a uma falta de eficiência do centro (tarefas mal distribuídas e grande sobrecarga do investigador) e a uma maior necessidade de acompanhamento pelo promotor;

- Falta de cooperação para a investigação.

D- Incentivos, Formação e Carreira (IFC): Competência e motivação do quadro de profissionais

- Incumprimento ao nível dos incentivos financeiros, pagos além do prazo ou não pagos de todo;

- Reduzido impacto da investigação na valorização profissional do investigador, o que desencoraja a participação em ensaios clínicos;

- Insuficiência de formação académica e avançada em investigação;

- Ausência de condições para a investigação de iniciativa do investigador.

E- Tecnologia e Informação (TI): Ferramentas de suporte e informação sobre ensaios clínicos

- Inexistência de uma plataforma de promoção e apoio à investigação clínica, estando a informação dispersa e pouco clara dificultando interação dos diferentes intervenientes, o que por sua vez dificulta o recrutamento;

- Falha na integração dos sistemas das diferentes unidades de saúde, não permitindo integração de unidades hospitalares e centros de saúde.

Existe também uma progressiva deslocalização dos ensaios clínicos para países com menores custos como China ou Índia, destacando-se cinco pontos chave para estas deslocalizações: facilidade de recrutamento de doentes, custo-eficiência e regulamentação interna (onde se inclui a proteção de propriedade intelectual, que no caso destes países representa um ponto que suscita algumas preocupações à indústria, a pela falta de legislação existente), apontados como mais relevantes. O nível de experiência em estudos semelhantes e infraestruturas internas e de cuidados de saúde, são apontados como menos relevantes. [27, 39]

Mais recentemente (2016), foi publicado um relatório conjunto pela APIFARMA com a Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa, relativo ao exercício da atividade clínica em Portugal - “Ensaio Clínicos em Portugal. Consensos e Compromissos”. Resultou da participação e contribuição dos principais intervenientes na área, vindo ao encontro de muitos dos fatores anteriormente focados e de muitas das iniciativas focadas no ponto a seguir tratado (capítulo 7). Neste é referido que a escolha do local de realização do ensaio é fortemente condicionada por fatores como a infraestrutura dos centros e experiência da equipa de investigação, o *atrack-record* do centro no que se refere às taxas de recrutamento e retenção de doentes, a *apool* de doentes elegíveis e a rapidez de aprovação. Fatores como custos na realização dos ensaios clínicos ou incentivos fiscais pesam menos. (tabela 3)

Fazem um conjunto de 23 recomendações visando o aumento da competitividade internacional de onde se destaca, capacitar os centros de ensaio mediante: autonomia de gestão técnico-científica e financeira; definição oficial dos critérios mínimos para ser considerado centro de ensaio; transformar os centros de ensaio em *one-stop-shop*, através da capacitação estratégica (alianças) operacional, tecnológica e humana, suportada em

padrões de qualidade; unidades de apoio logístico bem organizadas e profissionalizadas; identificar as áreas de especialização e competitividade de cada um dos centros; equipas multidisciplinares (com integração de clínicos e investigadores); divulgação internacional da atividade de investigação clínica (criação de materiais de comunicação) conferindo, de modo estratégico, visibilidade ao trabalho de qualidade e fiabilidade desenvolvido em Portugal, com demonstração de bons exemplos de centros de ensaio; mapeamento das áreas de excelência, com a finalidade de atrair promotores; identificar e aplicar indicadores de desempenho transparentes e fiáveis capazes de medir a capacidade de adaptação e de resposta dos centros de estudo; divulgação do impacto dos ensaios clínicos; definição de áreas prioritárias e estratégicas, para investimento em investigação clínica.

As recomendações seriam da responsabilidade de um ou mais intervenientes. [27]

Tabela 3: Fatores que mais e menos influenciam a escolha do centro de ensaio pelos promotores.

Adaptado de [27]

	Fatores mais influentes	Fatores menos influentes
País	Dimensão do mercado e <i>pool</i> de elegíveis	Incentivos fiscais
	Rapidez de autorização pelas autoridades reguladoras	Custos de realização
Investigador	Interesse do investigador	Publicações
	Experiência prévia em estudos semelhantes	
	<u>Track-record</u> e taxa de retenção	
Centro de Ensaio	Experiência das equipas	Sistema de aprovação dos contratos
	Experiência prévia do promotor com o centro	Garantia da qualidade dos processos hospitalares
	Equipamentos e instalações	
Custos	—————	Custos de realização para fase II
		Custos de realização para fase III

7. As iniciativas do Reino Unido, da Espanha, da República-Checa, da Áustria e da Bélgica

Como mais à frente veremos, o Reino Unido, a Espanha, a República Checa, a Áustria e a Bélgica apresentam melhores registos e consequentemente, maior competitividade face a Portugal, quando falamos de estudos clínicos [3]. Foram várias as iniciativas por eles tomadas, nesse sentido:

PE:

Reino Unido

- United Kingdom Clinical Research Collaboration (UKCRC-2004), destinada a desenvolver iniciativas para melhoria da investigação mediante colaboração entre serviço nacional de saúde, entidades reguladoras, universidades, fundos de investigação, indústria e doentes;
- Clinical Research Network (2006), direccionada fundamentalmente aos ensaios clínicos de iniciativa do investigador, financiados através de fundos públicos, assegura a disponibilização de infraestruturas, financiamento, formação especializada e apoio no recrutamento de doentes;
- Fundos para a investigação clínica (2006). O National Institute for Health Research tem procurado estabelecer fundos de apoio ao investimento e criação de Clinical Research Facilities for Experimental Medicine, para o período de 2012-2017;
- Iniciativas de promoção do envolvimento da sociedade.

Espanha

- Criação de estruturas de apoio à investigação clínica - Oficina de Apoio à Investigação Clínica Independente (2012) que atua como ponto de contato entre os investigadores e promotores de estudos de iniciativa académica em todos os aspetos regulatórios, administrativos e de BPC;
- Criação da rede de investigação clínica espanhola - Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER–2008) para promoção de ensaios clínicos em Espanha. Esta rede desenvolveu uma estrutura central e de representantes locais em 40 hospitais e centros de saúde para apoiar as equipas de investigação na condução dos ensaios e promover a colaboração entre os diferentes grupos;

- Criação de programas de financiamento da investigação clínica, nomeadamente, programas da Agencia de Acreditación en Investigación, Desarrollo e Innovación Tecnológica (AIDIT) de certificação de projetos com vista à obtenção de incentivos fiscais e financeiros (reembolso de despesas em I&D) à atividade de investigação clínica programa Profarma de incentivo à modernização e competitividade do setor, apoiando a internacionalização de empresas e o desenvolvimento de novas estruturas industriais.

República-Checa

- Criação de centros de excelência especializados em áreas terapêuticas;
- Financiamento público de projetos de investigação de iniciativa académica.

Áustria

- Criação de uma organização exclusivamente dedicada à investigação clínica;
- Criação de fundos para financiamento da investigação (investigação académica e de fases I e II).

Bélgica

- Criação de associações (Healthcare Belgium's) que visam dinamizar e promover uma colaboração entre os vários intervenientes promovendo a interação entre vertente médica e académica.

RL:

Reino Unido

- Redução de barreiras à publicidade de ensaios clínicos, para aumentar taxa de recrutamento (influencia a validade do estudo).

Espanha

- Isenção de taxas de submissão na realização de ensaios clínicos de iniciativa académica.

República-Checa

- Redução das barreiras à promoção de ensaios (autorizada a sua publicitação nos centros de ensaio, bem como através dos meios de comunicação social).

Áustria

-Uniformização de formulários (modelos de consentimento online e *guidelines* criadas pela CEC).

Bélgica

- Prazos de aprovação competitivos: 15 dias para ensaios de fase I, com tempos de decisão médios de 11 dias e 28 dias para as restantes fases, com tempos de decisão médios de 22 dias. Prazos são normalmente cumpridos.

OI:

Reino Unido

- Rede de unidades de ensaios clínicos (45), dotadas de infraestruturas e recursos especializados, criadas com o objetivo de desenhar, conduzir, gerir os dados, analisar e publicar ensaios clínicos e outros estudos, em linha com os padrões e regulamentos em vigor.

Espanha

-Cooperação entre associações de doentes e a indústria farmacêutica nas diferentes áreas terapêuticas;

-Realização de ensaios clínicos em unidades de cuidados primários. No sentido de ultrapassar as dificuldades resultantes da reduzida estrutura de apoio, os centros hospitalares das diferentes regiões têm vindo a atuar como entidades gestoras, facilitando a realização de ensaios em unidades de cuidados primários.

Áustria

- Criação de centros de excelência e grupos de investigação clínica: Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group, sem fins lucrativos e financiada essencialmente pela indústria; St. Anna Children's Cancer Research Institute, centro de investigação que tem apostado na integração da investigação básica, translacional e clínica na área de oncologia ou O.K.ids.: rede de investigação pediátrica que, em regime de parceria público-privada, visa financiar estruturas básicas das unidades clínicas oncológica;

-Criação de organizações de excelência de apoio a doentes.

Bélgica

- Criação de centros dedicados à investigação clínica, nomeadamente, uma unidade de investigação clínica no UZ Leuven, direcionada para a realização de ensaios de fases I e II; um centro de investigação para a diabetes onde se gere um programa de I&D para a investigação básica, pré-clínica e clínica com apoio da Comissão Europeia; um centro de investigação clínica no Hospital Saint Luc, para realização de ensaios e ainda investigação clínica e laboratorial no Hospital Jules Bordet.

IFC:

República-Checa

- Remuneração dos investigadores, justa e eficiente.

Áustria

- Programas de formação e de certificação dos investigadores, orientados para o desenvolvimento e atualização de competências nas áreas de investigação clínica.

TI:

Reino Unido

- Criação de um sistema submissão eletrónica único e centralizado (“*one stop shop*” (2008)), reduzindo burocracia e tempos de resposta mais céleres;
- Plataformas de consulta de ensaios clínicos, onde é possível consultar os ensaios clínicos a iniciar, a decorrer ou terminados;
- Plataforma na internet informativa para registo e divulgação de recursos relacionados com a investigação (localização, áreas terapêuticas).

República-Checa

- Disponibilização de informação sobre ensaios clínicos, mediante base de dados de acesso público para pesquisa e consulta de informação sobre os ensaios clínicos terminados ou a decorrer;
- Criação de plataforma “*one stop shop*”.

Áustria

- Criação de uma página de internet facilitadora do processo de recrutamento de doentes (ClinLife)

Bélgica

- Criação de uma plataforma entre a indústria, doentes e médicos, visando uma comunicação mais eficaz entre todos. [3]

8. Investigação Clínica no Mundo, na Europa e em Portugal

Os ensaios clínicos representam a maior fatia do investimento por parte das empresas, representando simultaneamente a fatia dominante desta atividade em Portugal. São, sem dúvida, de uma importância fundamental não só para os investidores e para quem beneficia dos seus resultados – os doentes, mas também para os países e organizações que apresentem condições mais favoráveis e competitivas para a sua realização. Portugal, tem vindo a registar uma perda continua preocupante no número de ensaios clínicos registados. Os gráficos seguintes registam o número de estudos ativos (em fase pré-recrutamento, recrutamento e completados) a nível Mundial (figura 6) e a nível Europeu (figura 7).

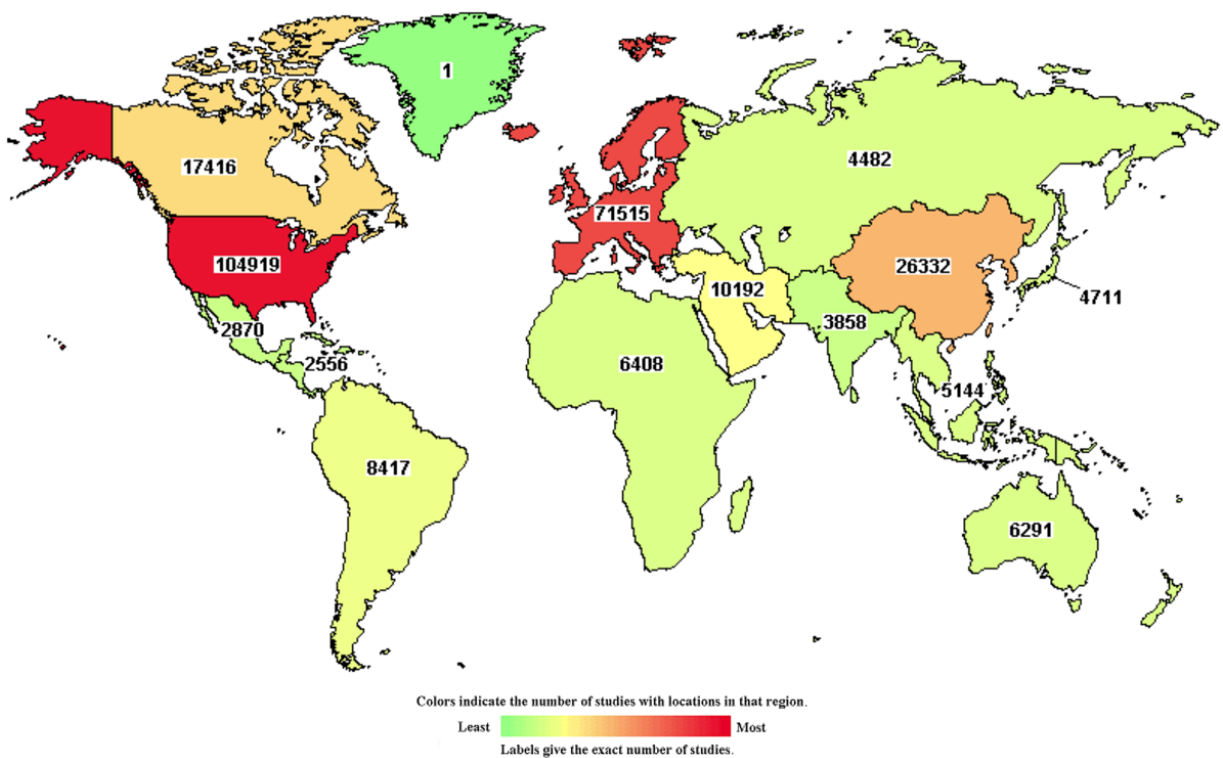


Figura 6: Número de estudos por região a nível Mundial. Retirado de [40] *Os estudos indicados podem repetir-se, consoante decorram em múltiplas localizações e foram consultados a 8 Set 2017

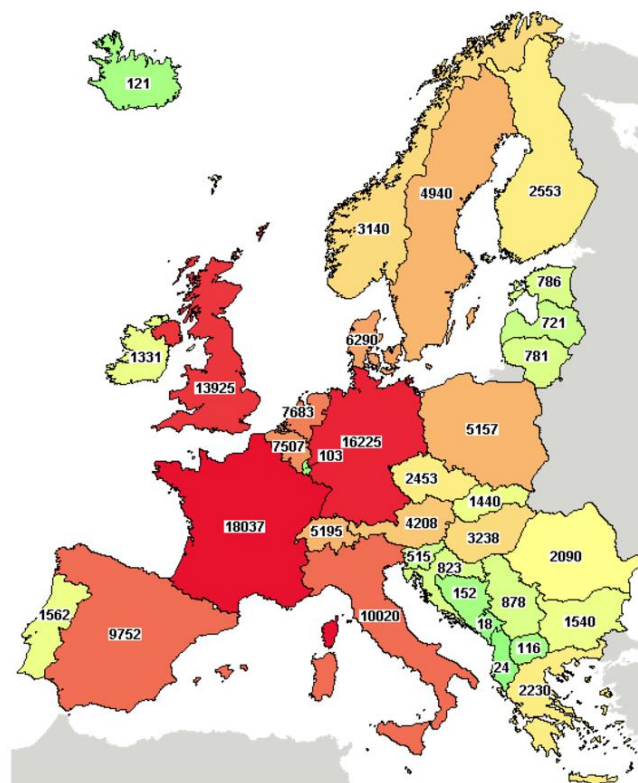


Figura 7: Número de estudos por país a nível Europeu. Retirado de [41] *Os estudos indicados podem repetir-se, consoante decorram em múltiplas localizações e foram consultados a 8 Set 2017

Na primeira figura (figura 6), são claras as diferenças nos registos entre Estados Unidos, Europa e Sudeste asiático (onde se inclui a China, um dos principais países a beneficiar com as deslocalizações).

Os dados apresentados, consultados a 8 setembro 2017, incluem todos os tipos de estudo: com intervenção e sem intervenção. Na Europa (figura 7), dos 1562 estudos referidos em Portugal, 1304 são relativos a estudos com intervenção. A Espanha apresenta 9752 estudos (8489 referem-se a estudos com intervenção), o Reino Unido apresenta 13925 estudos (11827 com intervenção), a Polónia apresenta 5157 estudos (4756 com intervenção), a República Checa apresenta 2453 estudos (2207 com intervenção), a Áustria apresenta 4208 estudos (3469 com intervenção) e a Bélgica apresenta 7507 estudos (6410 com intervenção). Comparativamente a República Checa, Áustria ou Bélgica, que apresentam dimensão similar a Portugal, vemos que estes apresentam números em muito superiores aos nossos. Portugal encontra-se relativamente atrás face às capacidades e possibilidades.

Segundo o INFARMED, I.P., *“Cerca de 5% dos ensaios clínicos a decorrer em Portugal são de fase I, 16% de fase II, 71% de fase III e 7% de fase IV”*

Portugal desenvolve, maioritariamente, investigação clínica de índole confirmatória nas áreas de oncologia e reumatologia. [42, 43]

9. Investigação Clínica em Portugal em números

A grande maioria dos ensaios clínicos realizados em Portugal é promovida por empresas farmacêuticas multinacionais que apostam em I&D. Como observável na figura 8, o pedido para realização de ensaios clínicos em Portugal no ano de 2010 foi, maioritariamente, comercial feito pela indústria farmacêutica por comparação aos académicos, não comerciais, que partem do investigador. Em sentido contrário, temos outros congéneres europeus - Espanha ou Reino Unido contam com ¼ de ensaios académicos realizados em 2010 - cuja investigação clínica académica é bem mais representativa. Já Portugal e Bélgica, apresentam semelhanças quanto aos ensaios de âmbito não comercial ou comercial. O estudo de 2013 da PwC, realça a importância dos ensaios académicos *“Os ensaios clínicos de iniciativa do investigador são os que permitem inovação, publicações internacionais e o estabelecimento do Centro como referência na área científica, atraindo, então, naturalmente, ensaios clínicos de iniciativa da indústria”*. A LIC também objetivava estimular a investigação académica.

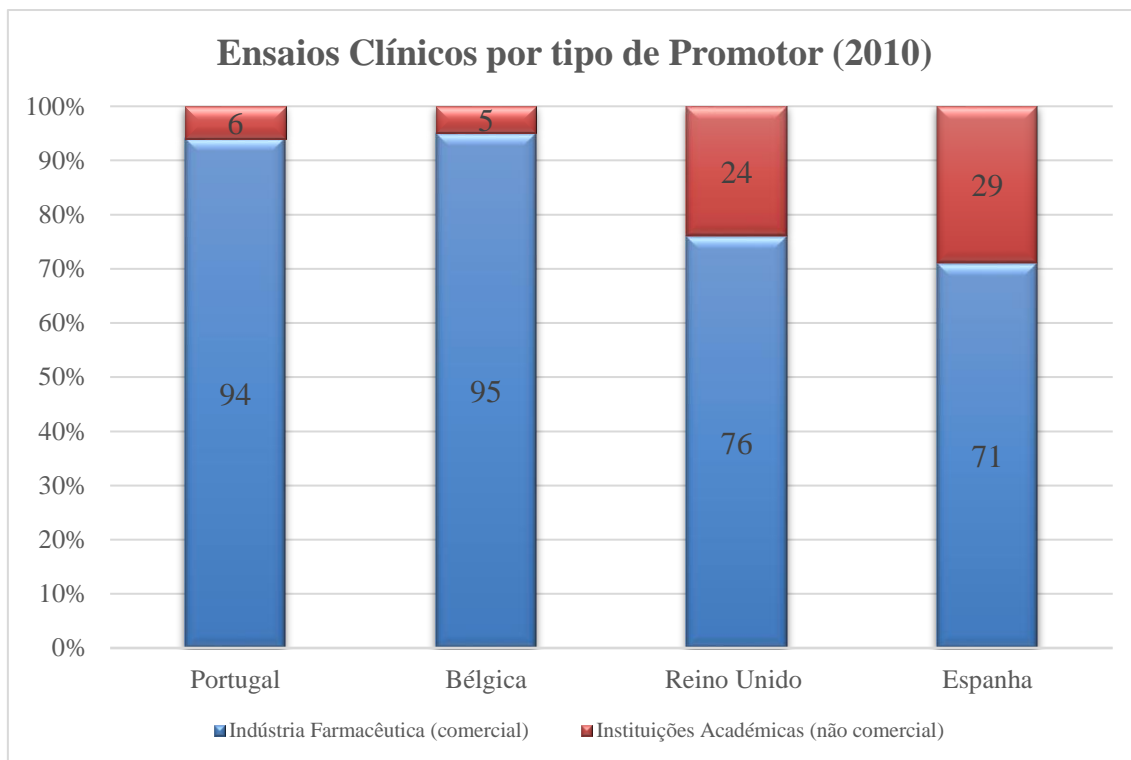


Figura 8: Ensaio clínicos por tipo de promotor, em 2010. Adaptado de [2]

Na figura 9, verifica-se uma duplicação no número de ensaios de promotor académico e um decréscimo do tipo comercial, no período 2006 para 2013. No entanto as perdas registadas totais são mais significativas e preocupantes face aos ganhos de ensaios de âmbito académico. Na transição 2013 para 2014 verificou-se uma recuperação do número de pedidos de âmbito comercial. No ano de 2011, dos 88 pedidos de ensaios registados, 93% eram de ensaios comerciais. Em 2013, esses ensaios representavam 86% dos pedidos e em 2014, representavam 91% dos pedidos. Mantem-se, portanto, uma situação constante e pouco variável na última década.

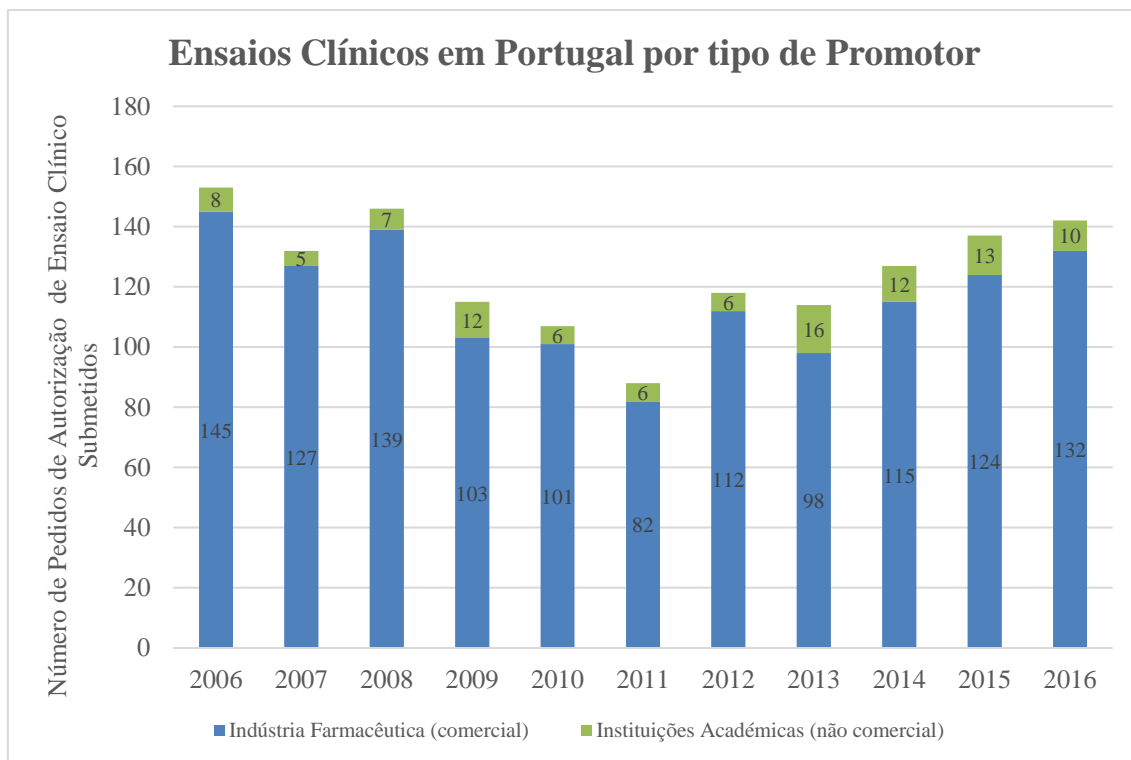


Figura 9: Ensaio clínicos em Portugal por tipo de promotor. Representados o número de pedidos de autorização submetidos e a sua distribuição de âmbito comercial ou não comercial, no período entre 2006 e 2016. Adaptado de [44]

Como seria de esperar, os registos quanto à fase III são os mais representativos ao longo dos anos e têm-se mantido pouco variáveis (figura 10).

Por outro lado, pretende-se que o país consiga aumentar a sua atratividade e capacidade de receber ensaios mais precoces (fase I). Estas fases têm inerente um conjunto de dificuldades e exigências que tem remetido Portugal para um número de registos insignificantes. A figura 10 indica-nos isso mesmo, demonstrando que no período compreendido entre 2006-2012, os registos de pedido de ensaio de fase I não chegam aos dois dígitos. Por outro lado, a partir de 2014 além de alcançados os dois dígitos, os registos têm vindo a registar um aumento interessante, verificando-se em 2016 mais do dobro dos registos efetuados no ano 2012.

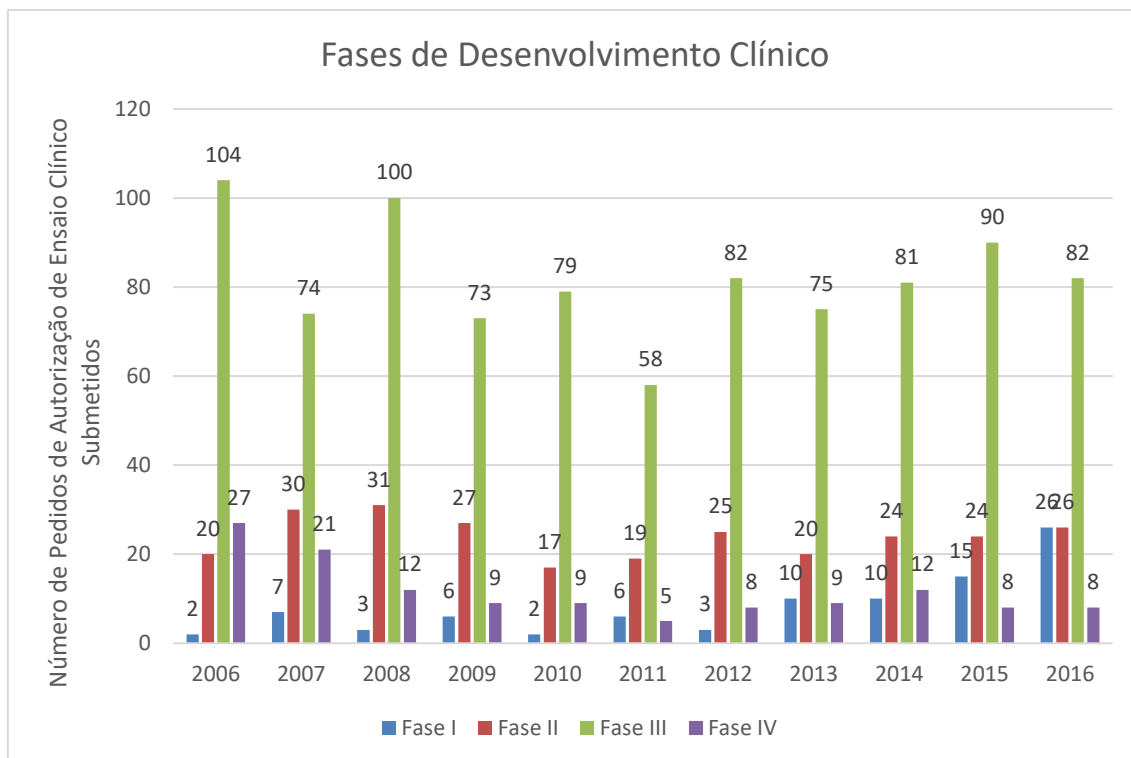


Figura 10: Distribuição do número de pedidos submetidos pelas diferentes fases de desenvolvimento clínico, no período entre 2006 e 2016. Adaptado de [44]

A partir do ano 2013 (figura 11), verifica-se uma redução nos tempos médios de decisão por parte da AC (curva azul), registrando-se o mínimo em 2015, onde o tempo médio de decisão foi de 28 dias por pedido. Em 2011, registaram-se apenas 88 pedidos sendo que, 82 eram de âmbito comercial (figura 9). No período compreendido entre 2006 e 2011 (figura 11), verificou-se uma contínua queda no número de pedidos registado; 160 em 2006 para 88 em 2011. No ano 2012, observa-se um aumento no número de pedidos. No ano seguinte, regista-se uma ligeira queda sendo que no ano de 2014, ano da entrada em vigor da Lei da Investigação Clínica, regista-se um novo aumento no número de pedidos realizado. Aqui, vários fatores ajudaram, nomeadamente a redução dos tempos de resposta da AC e CEC.

A partir de 2014, os registos têm vindo a aumentar, um aumento não tão significativo como o pretendido, mas ainda assim um aumento.

Pedidos de Autorização de Ensaio Clínico

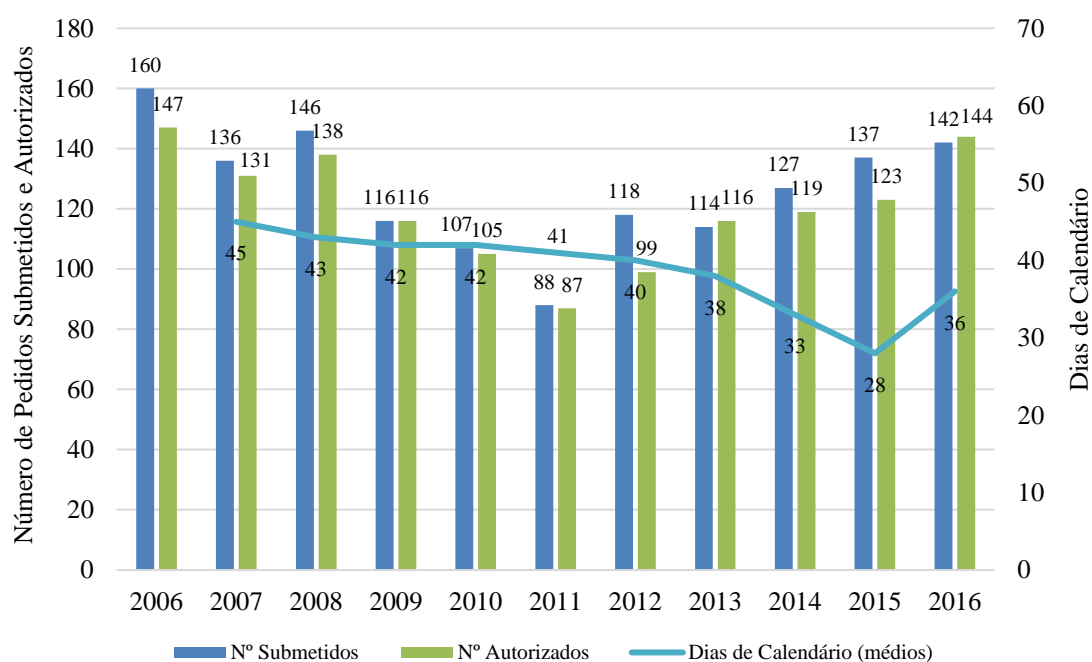


Figura 11: Pedidos de autorização de ensaio clínico. Representados o número de pedidos submetidos, o número de pedidos autorizados e respetivos tempos de decisão médios anual, no período entre 2006 e 2016. Adaptado de [44]

10. Iniciativas recentes do Governo

10.1 O Governo criou um grupo de trabalho que visa estudar e propor medidas de promoção de investigação clínica (ponto A dos fatores críticos apresentados no capítulo 7) e de translação e da inovação biomédica em Portugal - Resolução de Ministros nº 20/2016). Entre as suas funções destacam-se:

- Propor os termos de referência para criação de uma Agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica (Agência), devendo esta «*estimular a inovação de base científica e a valorização do conhecimento na área da saúde, com especial ênfase para as áreas clínicas e promover o apoio à investigação de translação e à investigação clínica, implementando modalidades específicas de avaliação externa independente e de financiamento*»
- Interação com o sector privado, biotecnológico e farmacêutico. [45, 46]

Pondera-se que a Agência fique integrada no Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

10.2 Definição das condições especiais aplicáveis aos médicos integrados no programa Integrado de Promoção da Excelência em Investigação Médica - Decreto-Lei n.º 208/2015 - onde médicos integrados nas carreiras médicas do Serviço Nacional de Saúde, que sejam selecionados para o Programa Integrado de Promoção da Excelência em Investigação Médica, poderão exercer as atividades de investigação clínica no seu período normal de trabalho, sem prejuízo da manutenção da remuneração íntegra (ponto D) [27, 48]

10.3 Mais recentemente, criou o Centro Académico Clínico das Beiras - Portaria n.º 130/2017 - com sede na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior onde se integra o Centro Hospitalar Cova da Beira, E. P. E., a Unidade Local de Saúde da Guarda, a Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, a Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira, as Escolas Superiores de Saúde dos Institutos Politécnicos da Guarda e de Viseu. Este prevê uma integração e colaboração entre as vertentes assistencial, de ensino e de investigação “... *não há investigação inovadora sem uma articulação regular com os profissionais de saúde que quotidianamente lidam com os doentes nos seus serviços*”. (ponto C)

Visa desenvolver:

- Laboratórios colaborativos: Planos anuais e plurianuais devem prever a promoção do desenvolvimento de «laboratórios colaborativos» que estimulem o envolvimento sistemático de estudantes, investigadores, médicos, enfermeiros e profissionais da área das tecnologias da saúde em atividades de investigação, desenvolvimento e inovação, promovendo novas práticas no ensino da medicina, da enfermagem e das tecnologias de saúde, assim como estimulando o emprego qualificado e científico para a prática da investigação clínica e de translação, assim como para ensaios clínicos e outras atividades de inovação biomédica. [47]

- Programas-piloto de investigação clínica e de translação, no ano de 2017, destinados a reforçar a atividade descrita no ponto anterior, desenvolvidos em estreita colaboração pelos hospitais, unidades de cuidados de saúde e restantes instituições do Centro.

11. Discussão e Conclusão

Os ensaios clínicos trazem benefícios diretos aos doentes garantindo o acesso dos mesmos a tratamentos inovadores, com efeitos potencialmente benéficos para a sua saúde. Permitem ainda o acesso da comunidade científica às novas tecnologias em saúde e à vanguarda do conhecimento científico, a adoção das melhores práticas no acompanhamento de doentes, incentivos, formação e estímulo a investigadores na área da saúde, a geração de dados de maior qualidade para suporte a decisão na área da saúde, potenciação de criar novas parcerias entre empresas, unidades de saúde e centros de investigação, permitindo estimular e valorizar a excelência científica do país, melhorar a visibilidade e competitividade a nível nacional e internacional proporcionando maior participação em atividades internacionais. Por último trazem benefícios económicos claros e importantíssimos a todos os intervenientes, representando um estímulo à criação de emprego ou uma fonte de financiamento alternativa e poupança para as instituições e para o país, originando um contributo efetivo para a criação de riqueza neste. Esse financiamento pode por sua vez ser canalizado para investigação académica, estimulando investigação clínica interna - *“No ano de 2012, o investimento realizado por estas empresas atingiu o valor de 36 milhões de euros, contribuindo adicionalmente para uma poupança da despesa pública em medicamentos e meios complementares de diagnóstico no valor 3,5 milhões de euros”*.

Da análise realizada verificou-se que até ao ano de 2011, a indústria, sujeita a encargos e a procedimentos de autorizações complexos foi relegando Portugal para uma posição de investimento inferior face a outros países. *“A ausência de uma visão estratégica para a atividade de ensaios clínicos, refletida num quadro legislativo e regulamentar pouco eficiente e na desadequação das infraestruturas disponíveis face à exigência da atividade, tem levado Portugal a perder competitividade neste sector, nomeadamente quando comparado com alguns países emergentes”*. [2]

Atendendo ao facto de os ensaios clínicos representarem a vertente de maior peso da I&D, o local de realização dos mesmos tornou-se altamente competitivo (como nos indica a tabela 3, são vários os fatores que pesam nesta escolha), sendo profundamente influenciado pela vertente legislativa e regulamentar.

A “seletividade” por parte da indústria levou a que os diferentes Estados-Membros tomassem medidas a fim de entrarem nesta “guerra” e Portugal não ficou atrás, através

da implementação da Lei da Investigação Clínica (2014). No período pré LIC, Portugal apresentava um quadro regulamentar demasiado burocratizado, com procedimentos e prazos de aprovação extremamente desadequados à atividade e ao que a indústria pretende: eficiência e competência. Vimos que alguns dos fatores-chave focados no capítulo 6 (B e E) foram melhorados, nomeadamente prazos de avaliação mais céleres e mais competitivos, estabelecimento de prazos anteriormente indefinidos (prazos de aprovação do contrato financeiro pelos Conselhos de Administração – apesar de indicado como um fator de menor peso na escolha do centro de ensaio - e do parecer da CNPD). Também a criação do RNEC contribuiu para o aumento da transparência e do conhecimento da investigação que se faz. Por outro lado, estes prazos continuam a ser frequentemente ultrapassados (aprovação do contrato financeiro). [27] Os registos demonstram, simultaneamente, que o país tem todas as potencialidades e capacidades para continuar a crescer e tornar-se um Estado-Membro de referência, não só para ensaios de fase III.

O processo de desenvolvimento dos ensaios clínicos é particularmente exigente e complexo devido aos vários intervenientes envolvidos, sendo a capacidade de articulação entre promotores, reguladores, centros de ensaio, investigadores e participantes envolvidos na investigação, o que determinará o sucesso desta atividade. Equilibrar uma atividade de investigação clínica competitiva e atrativa internacionalmente e um sistema regulamentar eficaz, rápido e capaz de garantir a segurança, o rigor metodológico e ético do ensaio é fulcral!

“... para ser competitivo a nível internacional, parece necessário um compromisso dos centros de ensaio para com a investigação clínica e um interesse genuíno em desenvolver e apoiar esta atividade. Isto implica um investimento em infraestrutura e na formação dos recursos humanos, bem como uma avaliação periódica dos estudos a decorrer, de modo a identificar potenciais oportunidades para melhorar os aspetos administrativos deste processo”. [27]

As novas iniciativas do Governo vão também de encontro a algumas das iniciativas tomadas por outros congéneres europeus, abordadas no capítulo 7 e também focadas no Relatório de 2016. Estas, conferem maiores capacidades e possibilidades ao centro clínico para a qualificação da educação em saúde, na dimensão graduada, pós-graduada e de educação continuada, para desenvolvimento de projetos de investigação, assim como

ações colaborativas de promoção de cuidados de saúde de qualidade, de desenvolvimento de cuidados integrados inovadores e de projetos de investigação nacionais e internacionais, ou seja, formação e motivação! (A, C e D)

As alterações regulamentares introduzidas pela LIC melhoraram a atratividade e consequentemente a competitividade portuguesa face ao anteriormente registado.

A tutela começa a reconhecer a importância da investigação e as vantagens associadas à sua presença, existindo, no entanto, outros pontos que considero importantes e que representariam possibilidades interessantes de estímulo à atividade, nomeadamente:

- O financiamento público é claramente um ponto deficitário e que, comprovadamente, estimularia ainda mais a atividade e a investigação de iniciativa do investigador – são estes ensaios que trazem publicações e mais investimento;
- Criação de parcerias com outros congéneres europeus com relações mais próximas (por exemplo, parceria ibérica com Espanha). Câmbio de investigadores e alunos, o que permitiria participação em estudos, transmissão e partilha de conhecimento – estudos em áreas clínicas de interesse comum - poderia estimular a investigação de iniciativa de investigador, aumentar a *pool* de elegíveis e ainda conferir experiência e treino às equipas de investigação;
- Promover atividades de esclarecimento da sociedade relativamente à importância da atividade, visando estimular a sua participação;
- A possibilidade de abertura do pagamento aos voluntários, como forma de aumentar o número de voluntários, como estímulo à atividade de ensaios de fase I.

Outro dos principais fatores geradores da perda de eficiência, rigidez e desigualdade no que toca à atividade de I&D, principalmente em ensaios multicêntricos a nível europeu, foi a disparidade na adoção da Diretiva Europeia para os Ensaios Clínicos verificada nos diversos Estados-Membros. Com a finalidade de tornar o ambiente europeu favorável e estimular a atividade clínica a nível comunitário, foi então aprovado o regulamento para os ensaios clínicos. Neste, também se salienta a importância e necessidade de promoção da investigação académica. Fica, no entanto, em suspenso como será feito o encontro e harmonização com a LIC em vigor.

12. Referências Bibliográficas

- [1] Atlas Saúde. [internet]. Lisboa: Atlas da Saúde; c2017 [consultado a 2017 Jul 20]. Ensaaios Clínicos. Disponível em: <http://www.atlasdasaude.pt/publico/content/ensaaios-clinicos>
- [2] PwC. Ensaaios Clínicos em Portugal. Lisboa; 2013 Junho [consultado a 2017 Jan 13]. Disponível em: https://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf
- [3] EFPIA. The Pharmaceutical Industry in Figures. Brussels; 2017. [cited 2017 Jul 14]. Available from: https://www.efpia.eu/media/219735/efpia-pharmafigures2017_statisticbroch_v04-final.pdf
- [4] Roche Portugal [internet]. Lisboa: Roche Portugal; c2017 [consultado a 2017 Fev 23]. Ensaaios Clínicos e profissionais de saúde. Disponível em: <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaaios-clinicos/>
- [5] Veloso AB. História. Lisboa; 2009. Disponível em: <http://www.ceic.pt/documents/20727/58009/Hist%C3%B3ria/960e81e5-5a88-42ba-acb1-4cd3896f2e20>
- [6] Training Clinical Research, Study Nurse. Centro Clínico Académico de Braga. 2015. Disponível em: <https://www.ccabraga.org/>
- [7] Amgen [internet]. Lisboa: Amgen Inc; c2015 [consultado a 2017 Fev 23]. Ensaaios Clínicos. Disponível em: http://www.amgen.pt/science/clinical_trials.html
- [8] Lei da Investigação Clínica. Lei n.º 21 /2014 - Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16
- [9] Roche Portugal [internet]. Lisboa: Roche Pt; c2017 [consultado a 2017 Fev 23]. Ensaaios Clínicos. Tipos de um ensaio clínico. Disponível de: <http://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaaios-clinicos/tipos-de-um-ensaio-clinico>
- [10] CEIC. Pereira do Vale M. C. Ética da Investigação. 16p. Disponível em: <http://www.ceic.pt/documents/20727/57508/%C3%89tica+da+Investiga%C3%A7%C3%A3o/6b0bba31-029c-4d9a-b7ad-0e8a6dc2eebb>

- [11] ICH Harmonised Tripartite Guideline. General Considerations for clinical trials E8. 1997 July. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf
- [12] Roche Portugal [internet]. Lisboa: Roche Pt; c2017 [consultado a 2017 Fev 23]. Ensaios Clínicos. Equipa de investigação. Disponível em: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/fatores-chave-para-o-sucesso/equipa-de-investigacao/>
- [13] Roche Portugal [internet]. Lisboa: Roche Pt; c2017 [consultado a 2017 Fev 23] Ensaios Clínicos. Enfermeiro de ensaio clínico. Disponível em: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/fatores-chave-para-o-sucesso/equipa-de-investigacao/enfermeiro-de-ensaio-clinico/>
- [14] Shuster E. Fifty Years Later: The Significance of the Nuremberg Code. *N Engl J Med*. 1997 Nov; 337:1436-1440. doi:10.1056/NEJM199711133372006. PubMed PMID: 9358142
- [15] Lima C. Ensaios Clínicos: Vulnerabilidade e Relativismo Ético. *Acta Med Porto* 2005; 18: 221-226.
- [16] Salgado AV. Ensaios Clínicos: História e Atualidade. *Gazeta Médica*. 2016 Julho/Setembro; 3 (nº3): 132-133
- [17] ICH Harmonised Guideline. Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). 2016 Nov. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Step_4_2016_1109.pdf
- [18] Vollmann J, Winau R. Informed Consent in Human experimentation before the Nuremberg Code. *BMJ*. 1996 Dec 7; 313(7070): 1445–1449. PMC PMID: PMC2352998
- [19] Clinical Research Development Ireland. [internet] c2017. [cited 2017 Sep 20]. Available from:

http://www.molecularmedicineireland.ie/uploads/files/Reports/MMI20131116IRNN_orientation_pack_cover.pdf

[20] Sousa MF, Pina JR, Leonor A. 50 anos de Legislação Farmacêutica na Europa (1965-2015). O caso específico de AIM. Debater a Europa. Nº 14; 2016. DOI: http://dx.doi.org/10.14195/1647-6336_14_4

[21] International Council of Harmonization [internet]. ICH History. [cited 2017 Jul 10] Available from: <http://www.ich.org/about/history.html>

[22] Diretiva Europeia para os Ensaio Clínicos: 2001/20/CE, 4 de abril

[23] Project Final Report ICREL. 2009 June. [cited 2017 May 20] Available from: <http://www.efgcp.eu/ICREL/>

[24] Diretiva Europeia para as Boas Práticas de Fabrico (BPF): 2003/94/CE, 8 de outubro

[25] INFARMED, I.P. [internet]. Entidades e inspeção de fabricantes. Lisboa. [consultado a 2017 Jun 23]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/inspecao/inspecao-medicamentos/inspecao-de-fabricantes>

[26] Diretiva Europeia para as Boas Práticas Clínicas (BPC): Diretiva 2005/28/CE, 8 de abril

[27] APIFARMA-ENSP/UNL. Ensaio Clínicos em Portugal: Consensos e compromissos. Relatório Final [internet]. Lisboa; 2016 Novembro 11. [consultado a 2017 Jun 15]. Disponível em: https://www.apifarma.pt/publicacoes/siteestudos/Documents/ENSP-APIFARMA_TT-EnsaioClinicos_relatorio-final.pdf

[28] Debaut V. The EU Clinical Trials Regulation – Main Changes and Challenges. CROMSOURCE. Belgium; 2015 February. [cited 2017 Jul 20]. Available from: <https://www.cromsource.com/wp-content/uploads/2015/02/The-EU-Clinical-Trials-Regulation-Main-Changes-and-Challenges.pdf>

[29] European Commission. Risk proportionate approaches in clinical trials. Recommendations of the expert group on clinical trials for the implementation of 12

Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials on medicinal products for human use. Brussels; 2017 April [cited 2017 Sep 24]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/2017_04_25_risk_proportionate_approaches_in_ct.pdf

[30] European Commission. Executive Summary of the Impact Assessment Report on the Revision of the “Clinical Trials Directive” 2001/20/EC. Brussels; 2012. [cited 2017 Sep 23]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/clinicaltrials/2012_07/summary/2012_07_summary_en.pdf

[31] Regulamento nº536/2014 do Parlamento e do Conselho, relativa aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE (2014-04-16)

[32] Decreto-Lei nº 97/94 - Diário da República n.º 83/1994, Série I-A (1994-04-09). 1669 - 1673

[33] Decreto Lei nº 97/95 - Diário da República n.º 108/1995, Série I-A 1(1995-05-10). 2645 - 2647

[34] Lei nº 46/2004 - Diário da República n.º 195/2004, Série I-A (2004-08-19). 5368 - 5378

[35] CEIC [internet]. Normas a observar pelos requerentes sobre o formato e conteúdo do pedido de parecer à CEIC para a realização de ensaio clínico com medicamentos de uso humano, notificação/ pedido de alterações, notificação de eventos adversos e declaração de fim de ensaio. Lisboa; 2005 Junho. [consultado a 2017 Fev 10]. Disponível em:

<http://www.ceic.pt/documents/20727/57535/Instru%C3%A7%C3%B5es+aos+requerentes+para+a+Submiss%C3%A3o+de+um+pedido+de+parecer+%C3%A0+CEIC/3a0005ae-5b1d-414c-8bee-701996fa1f78>

[36] Decreto-Lei nº 102/2007 - Diário da República n.º 65/2007, Série I (2007-04-02). 2078 - 2084

[37] RNEC. Plataforma para registo de estudos clínicos. Lisboa. [consultado a 2017 Set 20]. Disponível em: http://www.rnec.pt/pt_PT

- [38] Lei nº 73/2015 - Diário da República n.º 144/2015, Série I (2015-07-27). 5027 - 5028
- [39] Cruickshank C. Make Your Move: Taking Clinical Trials to the Best Location. A.T. Kearney; 2009 March; 56-64
- [40] Clinicaltrials.gov. Map of all studies occurring in the world [internet] New York; [cited 2017 Sep 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>
- [41] Clinicaltrials.gov. Map of all studies occurring in Europe [internet] New York; [cited 2017 Sep 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map/click?map.x=564&map.y=190&mapw=1080>
- [42] AICEP Portugal Global. Invest in Portugal: High Potencial for health products and services. In: 1st BME Global Pharma Supply Chain Congress. 2016 Feb 23-25; Frankfurt, Germany. [cited 2017 Feb 26]. Available from: <https://www.portugalglobal.pt/PT/Acoes/missoes/Documents/BME.pdf>
- [43] 382 ensaios clínicos, quase metade em doenças oncológicas [Internet]. Diário Notícias. 2017 Maio 19. [consultado a 2017 Set 10]. Disponível em: <https://www.dn.pt/portugal/interior/mais-de-380-ensaios-clinicos-em-curso-em-portugal-quase-metade-em-doencas-oncologicas-8487958.html>
- [44] INFARMED, I.P. [Internet]. Estatísticas de Avaliação de Ensaios Clínicos. Avaliação Anual, período 2005-2016. Lisboa. [consultado a 2017 Mai 20]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaios-clinicos/estatisticas>
- [45] Mendes T. Portugal vai ter agência de Investigação Clínica e Inovação Biomédica [Internet]. Tempo medicina. Lisboa; 2016 Abril 11. [consultado a 2017 Set 2]. Disponível em: <http://www.tempomedicina.com/noticias/31038>
- [46] Resolução de Ministros nº 20/2016 - Diário da República n.º 70/2016, Série I (2016-04-11). 1190 - 1191
- [47] Portaria nº 130/2017 - Diário da República n.º 70/2017, Série I (2017-04-07). 1794 – 1798

[48] Decreto-Lei nº 208/2015 - Diário da República n.º 187/2015, Série I (2015-09-24).
8450 - 8451